

(51)

Int. Cl. 2:

C07D 501/24

A 61 K 31/545

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 25 39 664 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 25 39 664

(21)

Aktenzeichen:

P 25 39 664.9

(22)

Anmeldetag:

5. 9. 75

(43)

Offenlegungstag:

18. 3. 76

(50)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

6. 9. 74 Japan 103183-74

19. 9. 74 Japan 108428-74

19. 9. 74 Japan 108429-74

20. 3. 75 Japan 33824-75

(54)

Bezeichnung:

Cephalosporin-derivate

(71)

Anmelder:

Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka (Japan)

(74)

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

(72)

Erfinder:

Yamada, Hirotada, Nishinomiya; Okamura, Kousaku, Takarazuka;  
Tobiki, Hisao, Kobe; Tanno, Norihiko, Takarazuka; Hyogo;  
Shimago, Kozo, Toyonaka, Osaka; Nakagome, Takenari, Nishinomiya;  
Komatsu, Toshiaki, Takarazuka; Izawa, Akio, Kawanishi;  
Noguchi, Hiroshi, Nishinomiya; Irie, Kenji, Takarazuka; Hyogo;  
Eda, Yasuko, Toyonaka, Osaka (Japan)

DT 25 39 664 A1

Best Available Copy

• 3.76 609 812/1017

39/100

DIPL-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS  
PATENTANWALT

6. MÜNCHEN 88,  
P.O. BOX 26 37 67  
STIEBSTRASSE 4  
PHONE: (0 89) 47 40 75  
CABLE ADDRESS: BENZOPATENT MÜNCHEN  
TELEX 5-28453 VOPAT D

5. SEP. 1975

2539664

u.Z.: L 430 (Vo/kä)

Case: S-1-14924 C (F-13889)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

Osaka, Japan

---

" Cephalosporin-derivate "

---

Priorität: 6. September 1974, Japan, Nr. 103 183/74  
19. September 1974, Japan, Nr. 108 428/74  
19. September 1974, Japan, Nr. 108 429/74  
20. März 1975, Japan, Nr. 33 824/75

---

Bekanntlich sind Cephalosporin-derivate, wie Cephalotin und Cephalozin, wertvolle Antibiotika, die zur Behandlung von durch gram-positive oder gram-negative Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten verwendet werden. Diese Verbindungen sind jedoch gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, einem zunehmend verbreiteten und schwer zu bekämpfenden Keim, unwirksam.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, Cephalosporin-derivate zu schaffen, die auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* sowohl in vitro als auch in vivo eine hohe antibiotische Aktivität entfalten. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

609812/1017

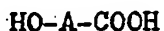
Die Erfindung betrifft somit den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Die Salze der Cephalosporin-derivate der Erfindung können sich von anorganischen oder organischen Basen ableiten. Spezielle Salze sind die Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze, ferner die Salze des Triäthylamins, Diäthanolamins, Morpholins, Procains, L-Arginins und L-Lysins.

Das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Seitenkette, das heißt des Phenylglycinrestes, in der 7-Stellung des Moleküls ist ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Deshalb können die Verbindungen in zwei optisch aktiven Isomeren, einem D-Diastereomer und einem L-Diastereomer, sowie der DL-Form existieren. Bevorzugt sind die D-Diastereomeren.

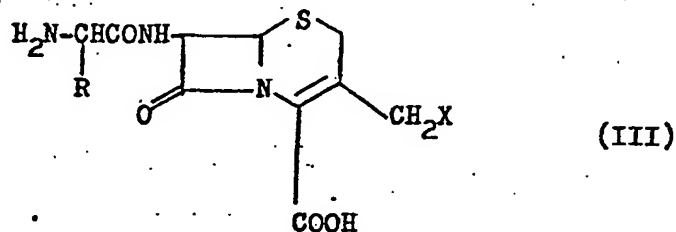
Als Alkenylreste kommen vorzugsweise Reste bis zu 4 Kohlenstoffatomen in Frage. Als Halogenatome kommen Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome in Frage.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden in an sich bekannter Weise dadurch hergestellt, daß man eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



(II)

in der A die in den Patentansprüchen angegebene Bedeutung hat, oder dessen reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R und X die in den Patentansprüchen angegebene Bedeutung haben, oder dessen Salz oder Derivat umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung, in der X eine Acetoxygruppe darstellt, mit einem Mercaptan der allgemeinen Formel SH-Het, in der Het die in den Patentansprüchen angegebene Bedeutung hat, weiter umsetzt. Zur Herstellung der Salze können die erhaltenen Verbindungen mit einer anorganischen oder organischen Base behandelt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind polare Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Methylisobutylketon, Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Nitromethan, Hexamethylphosphorsäuretriamid und Sulfolan. Beispiele für verwendbare unpolare Lösungsmittel sind Benzol, Toluol, Petroläther, n-Hexan und deren Gemische.

Die Lösungsmittel können auch im Gemisch mit Wasser verwendet werden.

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren der allgemeinen Formel II kommen beispielsweise Säurehalogenide, Säureanhydride, Säureazolide, reaktionsfähige Ester und Säureazide in Frage. Spezielle Beispiele für verwendbare reaktionsfähige Derivate sind die gemischten Säureanhydride oder symmetrischen Säureanhydride mit Säuren, wie Dialkylphosphorsäuren, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierte Phosphorsäuren, Dialkylphosphorigsäuren, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Kohlensäurealkylester, aliphatische Carbonsäuren, wie Pivalinsäure, Pentancarbonsäure, Isopentancarbonsäure und 2-Äthylbutancarbonsäure, Säureazolide mit Imidazol, substituierten Imidazolen, Dimethylpyrazol, oder Triazol, und reaktionsfähige Ester, wie Cyanmethylester, Methoxymethylester, Vinylester, Propargylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Methansulfonylphenylester, p-Nitrophenylthioester, Carboxymethylthioester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolythioester und Ester mit 1-Hydroxy-2 (1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxyphthalimid.

Bei Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II in Form der freien Säure oder ihrer Salze wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von Kupplungsverbindungen, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, N,N'-Carbonyldi-(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-

N-cyclohexylimin, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz,  
2-Äthyl-5-(m-sulfonyl)-isoxazolium-hydroxid, inneres Salz  
oder (Chlormethylen)-dimethylammoniumchlorid, durchgeführt.

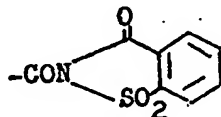
Im erfindungsgemäßen Verfahren können die in der Peptid-,  
Penicillin- und Cephalosporin-Chemie üblichen Reaktionen zur  
Herstellung von Säureamid-Bindungen angewendet werden.

Beispiele für verfahrensgemäß verwendbare Salze der Verbindun-  
gen der allgemeinen Formel III sind die Alkali- und Erdalkali-  
metallsalze, wie die Natrium-, Kalium- und Calciumsalze, sowie  
die Salze mit organischen Aminen, wie Trimethylamin, Triäthyl-  
amin, Chinolin und/oder Collidin, und die Salze mit organischen  
Sulfonsäuren, wie Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure  
oder Tetralinsulfonsäure. Beispiele für Derivate der Verbindun-  
gen der allgemeinen Formel III sind die Derivate der Carboxyl-  
gruppe, bei der die Carboxylgruppe durch Veresterung oder Ami-  
dierung geschützt ist, oder in Form eines Anhydrids vorliegt.

Die Carboxylschutzgruppe kann nach der Acylierung unter milden  
Bedingungen abgespalten werden, beispielsweise durch Solvolyse,  
wie durch Hydrolyse oder Alkoholyse, katalytische Hydrierung,  
Reduktion, Oxidation, nucleophile Substitution, photochemische  
oder enzymatische Reaktion.

Beispiele für die Gruppen, die durch Carboxylschutzgruppen ge-  
bildet werden, sind Silylester, Organozinnester, Toluolsulfo-  
nyläthylester, p-Nitrobenzylester, Benzylester, Phenacylester,

2-Furylmethylester, Diphenylmethylester, substituierte Diphenylmethylester, p-Methoxybenzylester, Tritylester, Benzoyloxymethylester, niedere Alkanoyloxymethylester, Dimethylmethylenaminoester, p-Nitrophenylester, Methylsulfonylmethylester, Methylthiophenylester, tert.-Butylester, 4-Picolylester, Jodäthylester, Trichloräthylester, Phthalimidomethylester, 3,4-Dimethoxy- oder 3,5-Dimethylbenzylester, 2-Nitrobenzylester, 2,2'-Dinitrobenzylester, eine Acetyloxycarbonylgruppe, Trichloräthylester, eine Gruppe der Formel  $-\text{COOP} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$ , eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-\text{COON}=\text{CHR}'$ , in der R' einen Alkyl- oder Arylrest bedeutet, oder eine Gruppe der Formel



Diese Gruppen werden üblicherweise ausgebildet.

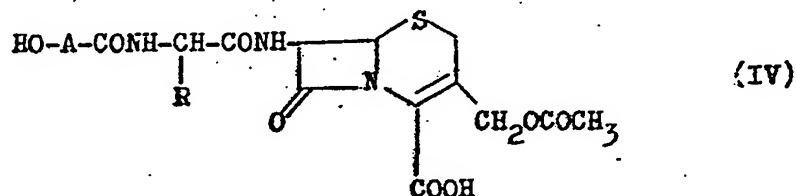
Im Falle der Silylester können andere Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel III, wie Hydroxyl- oder Aminogruppen, ebenfalls silyliert werden.

Im Falle der Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel III können auch ihre Salze mit Chlorwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Tetralinsulfonsäure, verwendet werden.

Die Umsetzung der Säuren der allgemeinen Formel II oder ihrer reaktionsfähigen Derivate mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder deren Derivaten kann in einem verhältnismäßig

breitem Temperaturbereich erfolgen. Bevorzugt werden Temperaturen unterhalb etwa 50°C.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Gruppe der allgemeinen Formel S-Het bedeutet, können auch durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in der A und R die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, mit dem Mercaptan der allgemeinen Formel V



in der Het die in den Patentansprüchen angegebene Bedeutung hat, nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Verschiedene bekannte Methoden sind beispielsweise in der JA-PS 12136/1971, 2340/1971, 14734/1971, JA-OS 68 593/1973 und J. Chem. Soc., 1965, S. 5015, beschrieben.

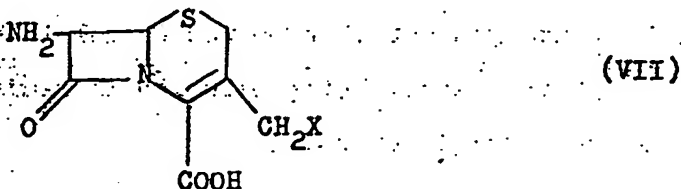
Ein weiterer Weg zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung einer Acylaminocarbonsäure der allgemeinen Formel VI



in der A und R die in den Patentansprüchen angegebene Bedeu-



tung haben, oder ihres reaktionsfähigen Derivats mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der X die in den Patentansprüchen angegebene Bedeutung hat, oder ihrem reaktionsfähigen Derivat. Wenn der Rest X eine Acetoxgruppe darstellt, kann die erhaltene Verbindung mit dem Mercaptan der allgemeinen Formel V weiter umgesetzt werden.

Die verfahrensgemäß eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel III können nach bekannten Methoden hergestellt werden, die beispielsweise in den US-PSen 3 634 416 und 3 634 418, NL-PS 70/05519, CA-PS 873 869, JA-AS 14 457/1971 und den JA-OSen 49 983/1974, 12 579/1972, 31 689/1974, 54 393/1974 und 49 984/1974 beschrieben sind.

ihre  
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und/Salze sind wertvolle Arzneistoffe mit breit-spektraler antibiotischer Aktivität sowohl gegenüber gram-positiven als auch gram-negativen Bakterien, insbesondere gegenüber solchen Keimen, die von bekannten Cephalosporin-Antibiotika kaum beeinflusst werden, wie *Pseudomonas aeruginosa*, Indol-positiven *Proteus*-Arten, *Serratia* und *Enterobacter aerogenes*. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Phenylgruppe (Rest R) durch mindestens eine Ureido-, Amino-, Hydroxymethyl- oder Hydroxylgruppe substituiert ist, werden wesentlich besser im Serum und Urin verteilt

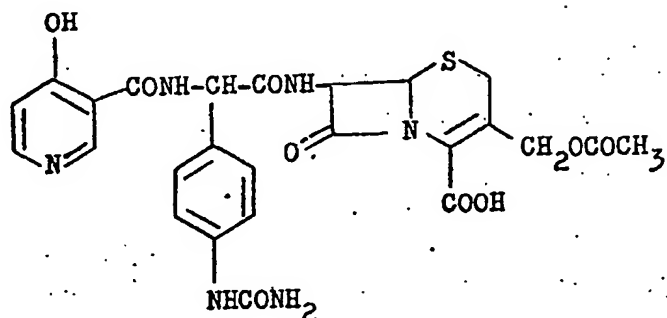
als ähnliche Verbindungen ohne diese Substituenten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können sowohl oral als auch parenteral, beispielsweise intramuskulär oder intravenös, verabfolgt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Teile, Prozentangaben und Mengenverhältnisse beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

#### B e i s p i e l 1

Herstellung von 7-[D-α-(4-Hydroxypyridin-3-carboxyamido)-α-p-ureidophenylacetamido]-cephalosporansäure

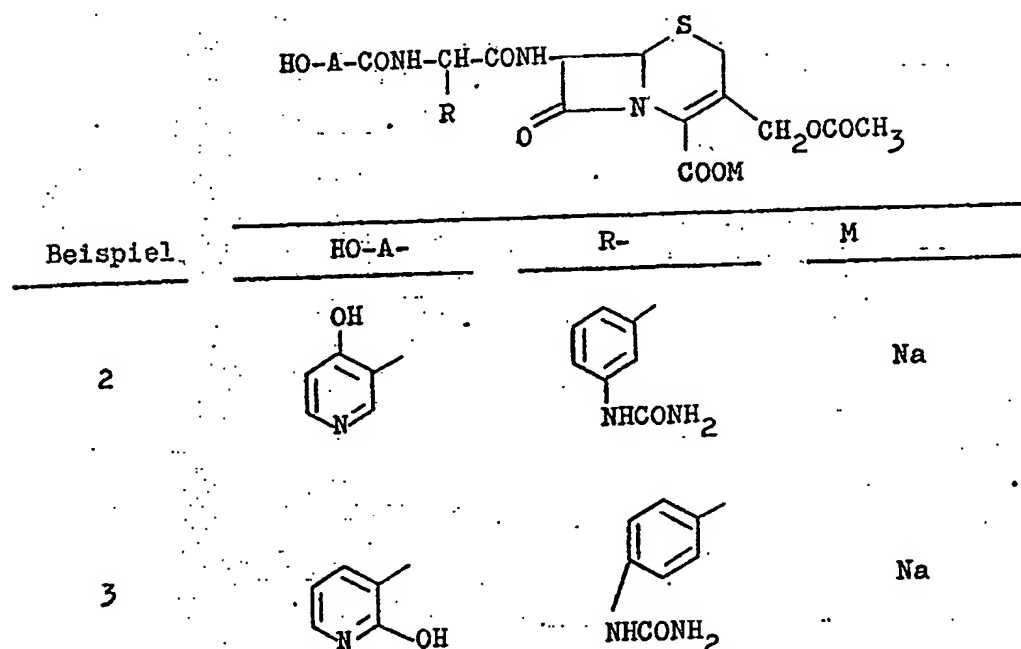


Eine Lösung von 4,63 g 7-(D-α-Amino-p-ureidophenylacetamido)-cephalosporansäure und 2,02 g Triäthylamin in 80 ml Dimethylformamid wird unter Rühren mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt. Nach 3-stündiger Umsetzung bei Raumtemperatur werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach weiteren 10 Minuten 200 ml Dichlormethan und 100 ml Diäthyläther zugegeben. Die entstandenen Kristalle wer-

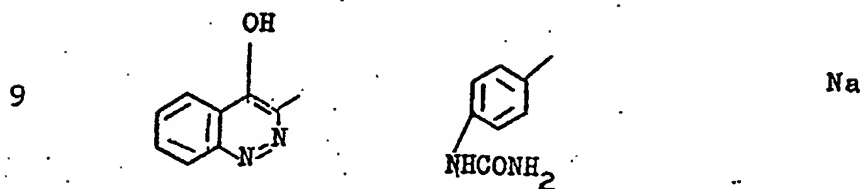
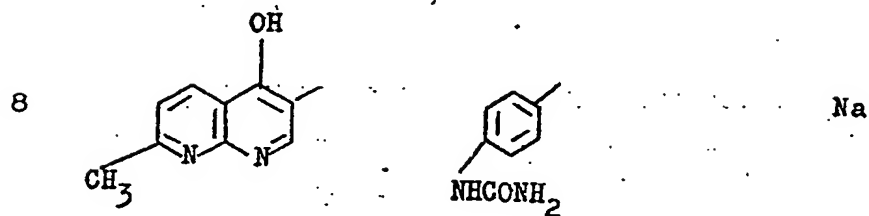
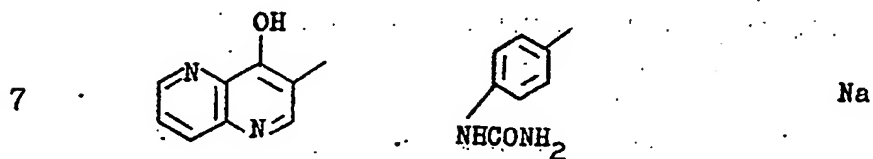
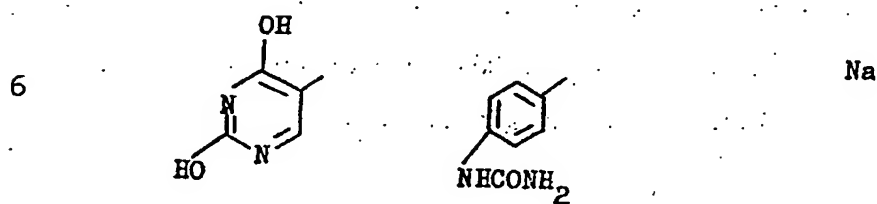
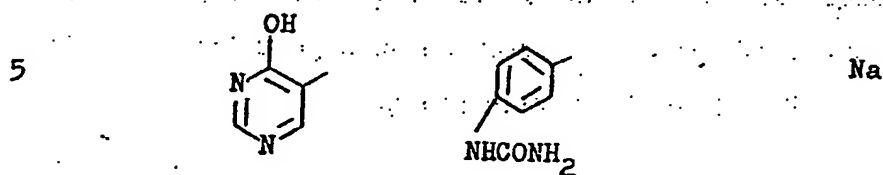
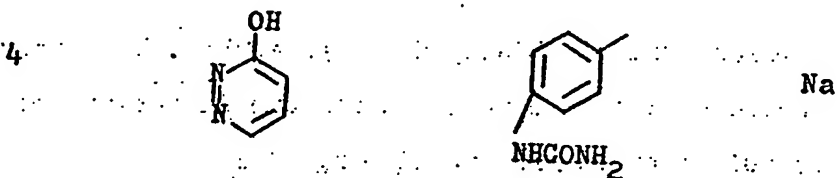
den abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Das Produkt wird in Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 3 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute 2,6 g der Titelverbindung.

Die erhaltene freie Säure wird in Dimethylformamid gelöst und mit einer äquimolaren Menge Natrium-2-äthylhexanoat und sodann mit Diäthyläther versetzt. Das entstandene kristalline Natrium-salz wird abfiltriert und getrocknet.

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel hergestellt.



2539664



2539664

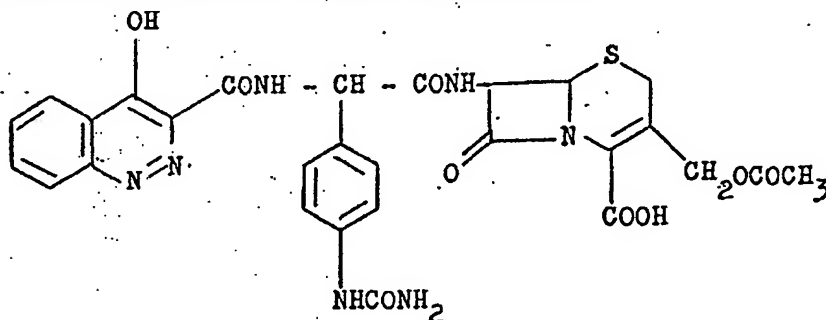
### Beispiel 10

Herstellung von 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carboxy-amido)- $\alpha$ -(p-ureidophenyl)-acetamido- $\gamma$ -cephalosporansäure

Eine Lösung von 4,63 g 7-(D- $\alpha$ -Amino-p-ureidophenylacetamido)-cephalosporansäure und 2,02 g Triäthylamin in 100 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren mit 2,45 g 4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäurechlorid-hydrochlorid versetzt. Nach 20-minütigem Rühren werden 1,01 g Triäthylamin und 30 ml Dimethylformamid zugegeben, und das Gemisch wird 15 Stunden bei der gleichen Temperatur unter Rühren umgesetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch von unlöslichen Substanzen abfiltriert und das Filtrat dreimal mit jeweils 30 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der wässrige Extrakt wird unter Eiskühlung und Rühren mit 3 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute 2,4 g der Titelverbindung. Das Produkt wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

### Beispiel 11

Herstellung von 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydrocinnolin-3-carboxyamido)- $\alpha$ -(p-ureidophenylacetamido)- $\gamma$ -cephalosporansäure



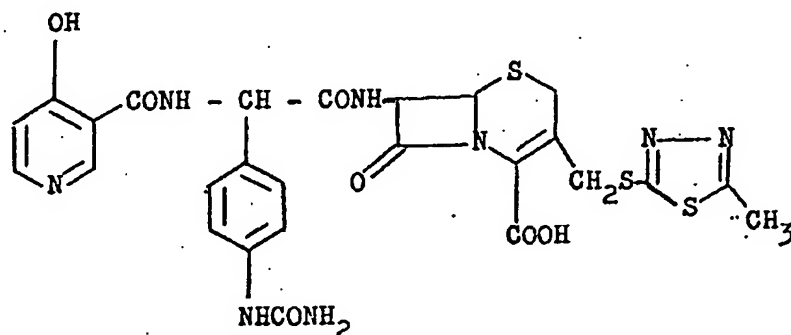
609812/1017

2539664

1,90 g 4-Hydroxycinnolin-3-carbonsäure werden bei Raumtemperatur (etwa 20 bis 30°C) unter Rühren in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 1,78 g Carbonyldiimidazol versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach werden 4,63 g 7-(D- $\alpha$ -Amino-p-ureidophenylacetamido)-cephalosporansäure und 2,0 g Triäthylamin zugegeben, und das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 3,64 g einer 50prozentigen Natrium-2-äthylhexanoatlösung in n-Butanol versetzt und 10 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird in Aceton gegossen, und die entstandenen Kristalle werden abfiltriert. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 2 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute 3,0 g der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

# B e i s p i e l 12

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carboxyamido)-4-(p-ureidophenyl)-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure



609812/1017

2539664

Ein Gemisch von 5,35 g 7-(D- $\alpha$ -Amino-p-ureidophenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, 2,02 g Triäthylamin und 80 ml Dimethylformamid wird mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimid-ester versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren umgesetzt. Danach werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten 200 ml Aceton und 100 ml Diäthyläther zugesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen, in Wasser gelöst, und die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung und Rühren mit 2 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute 3,2 g der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

#### B e i s p i e l 13

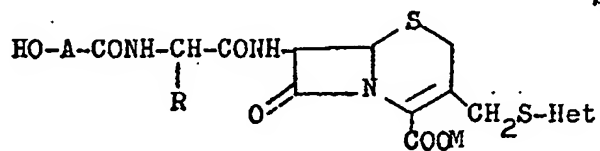
Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carboxyamido)- $\alpha$ -(p-ureidophenyl)-acetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure

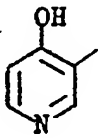


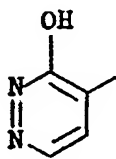

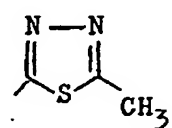
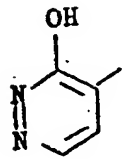

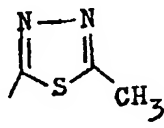
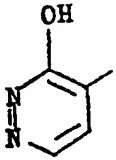


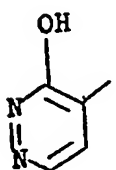

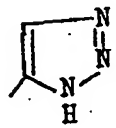
Gemäß Beispiel 12 wird die Titelverbindung aus 7-(D- $\alpha$ -Amino-p-ureidophenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure hergestellt.

In gleicher Weise werden die Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel hergestellt:

609812/1017

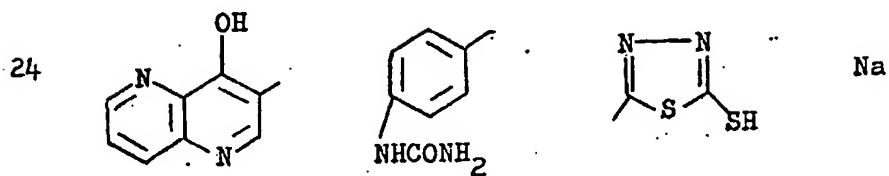
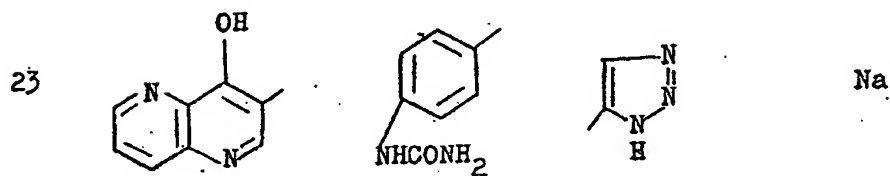
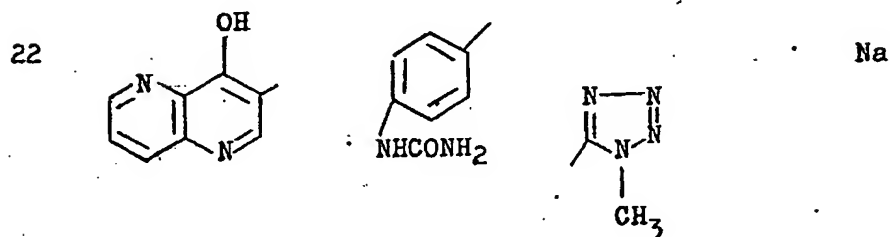
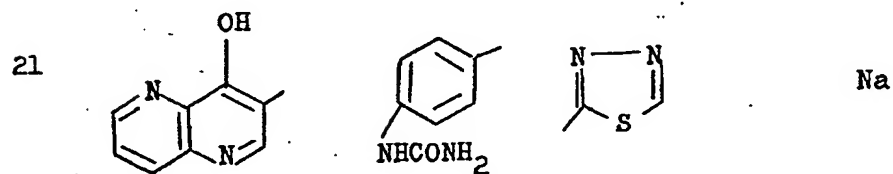
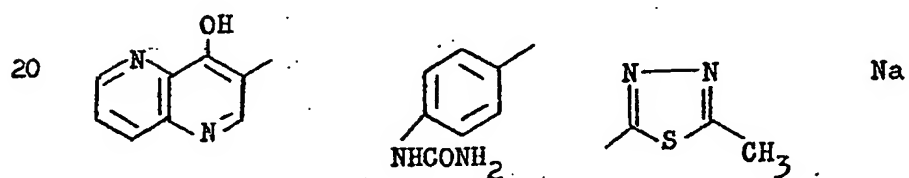
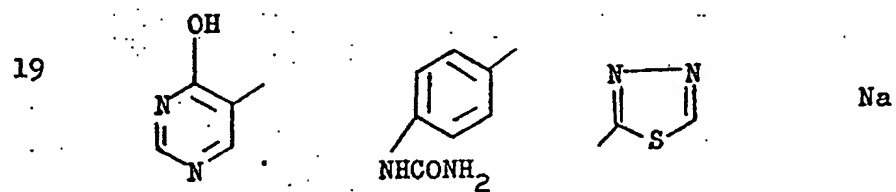
7539664



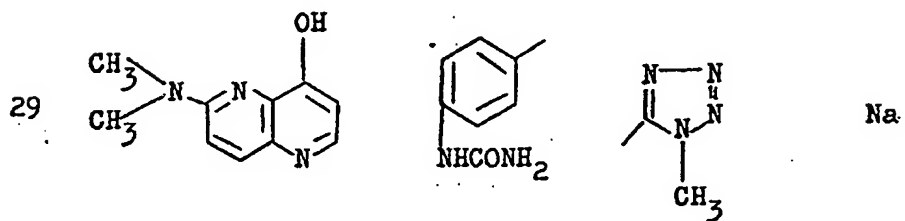
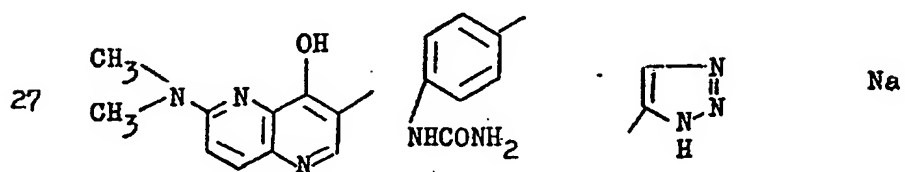
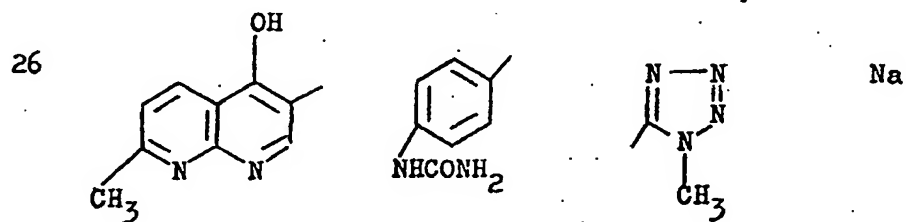
Beispiel	HO-A-	R-	-Het	M
14				Na
15				Na
16				Na
17				Na
18				Na



2539664



2539664

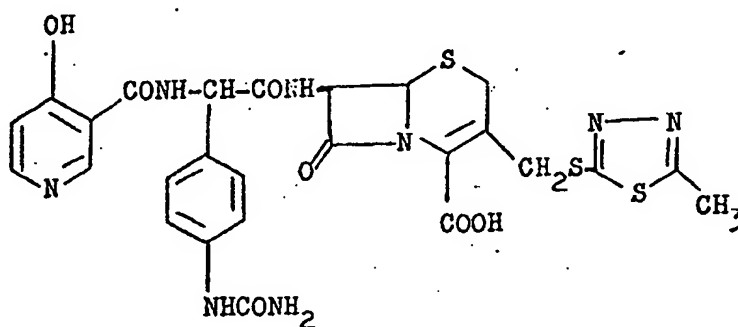


609812/1017

2539664

Beispiel 30

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carboxyamido)- $\alpha$ -(p-ureidophenyl)-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure



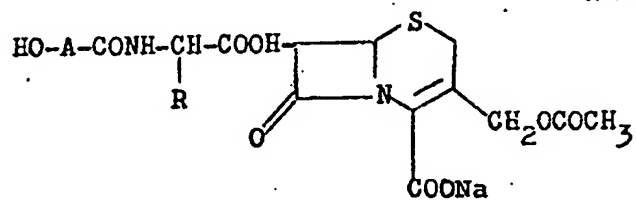
Ein Gemisch von 1,21 g Natrium-7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carboxyamido)- $\alpha$ -(p-ureidophenyl)-acetamido]-cephalosporanat, 0,20 g Natriumbicarbonat, 0,36 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 25 ml Phosphatpuffer (0,1 n  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -0,1 n  $\text{NaHPO}_4$ ; Volumverhältnis 2 : 1; pH = 6,3) wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Danach wird die Lösung mit Eis abgekühlt und mit 3 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute 0,62 g der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

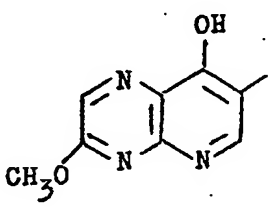
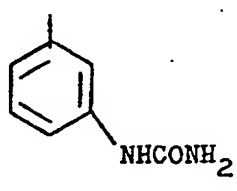
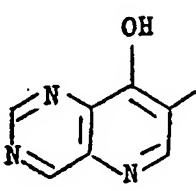
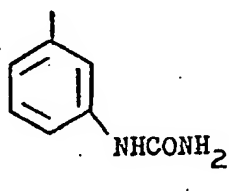
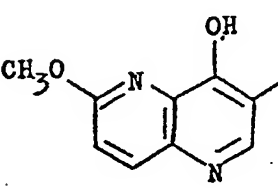
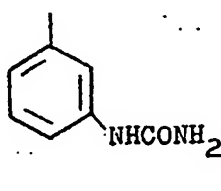
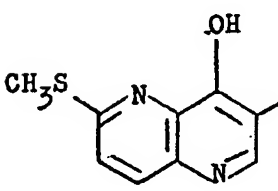
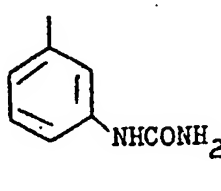
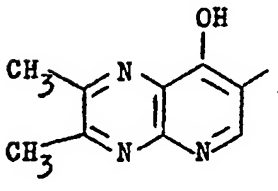
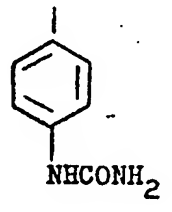
Die in den Beispielen 15, 16, 20, 22 und 26 erhaltenen Verbindungen werden ebenfalls gemäß Beispiel 30 hergestellt.

Folgende Verbindungen werden auf die in den Beispielen 1 bis 12 beschriebene Weise hergestellt:

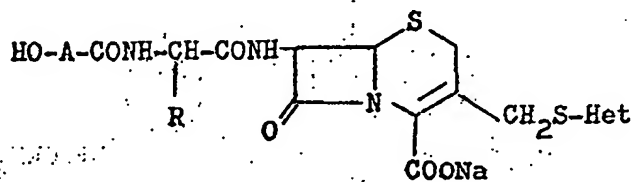
609812/1017

2539664

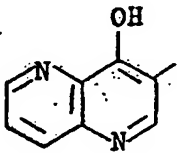
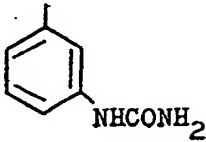
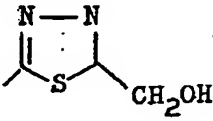
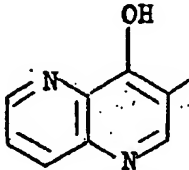
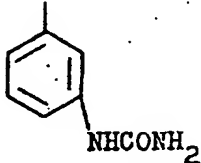
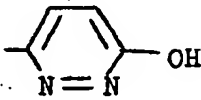
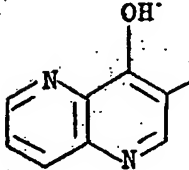
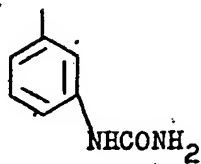
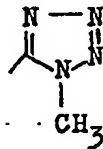
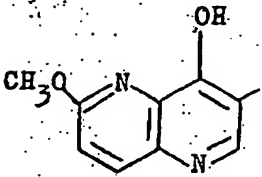
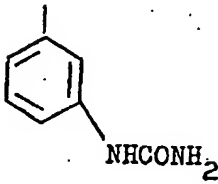
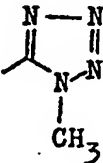
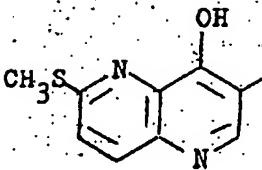
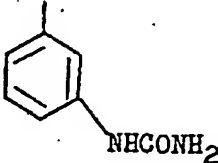



Beispiel	HO-A-	R
31		
32		
33		
34		
35		

2539664



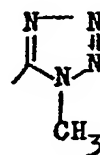
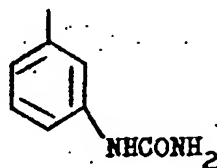
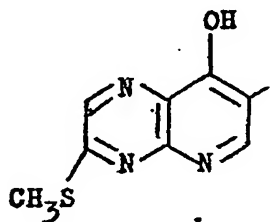
Beispiel

	HO-A-	R	-Het
36			
37			
38			
39			
40			

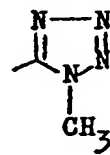
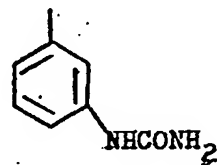
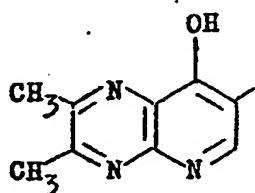
609812/1017

2539664

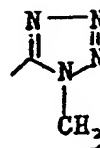
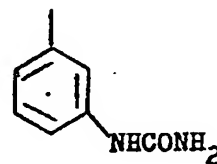
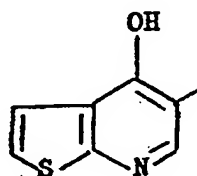
41



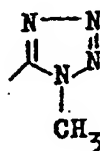
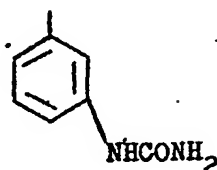
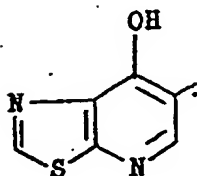
42



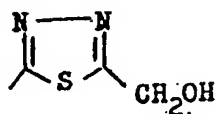
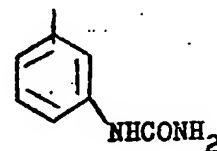
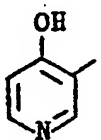
43



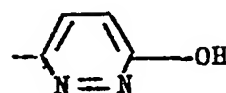
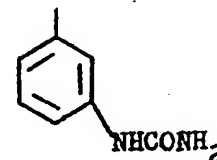
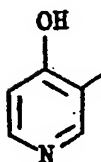
44



45

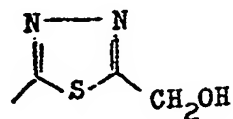
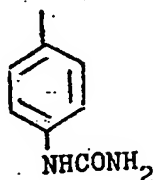
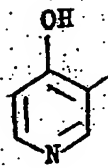


46

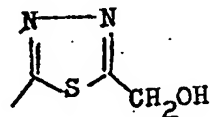
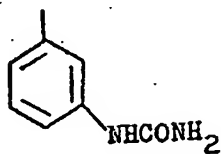
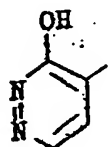


2539664

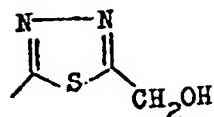
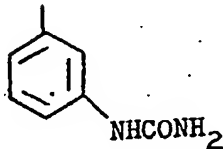
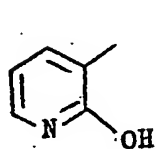
47



48

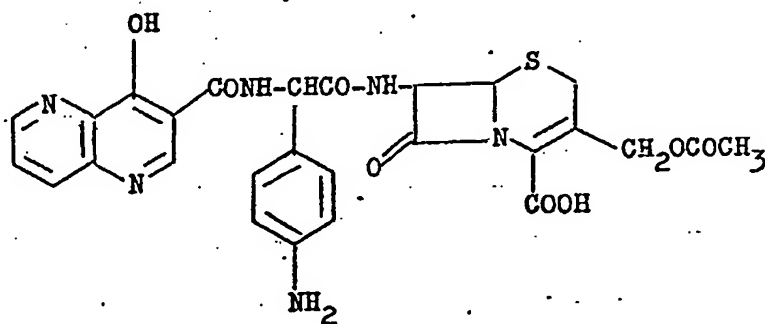


49



### Beispiel 50

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carboxy-amido)- $\alpha$ -p-aminophenylacetamido]-cephalosporansäure



Ein Gemisch von 4,20 g 7-(D- $\alpha$ -p-Aminophenylacetamido)-cephalosporansäure, 2,02 g Triäthylamin und 50 ml Dimethylformamid wird mit 2,87 g 4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäure-N-

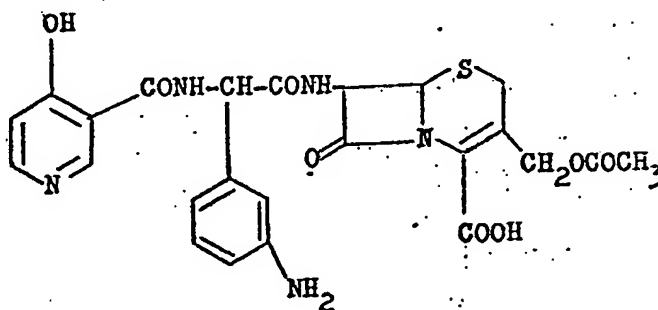
2539664

hydroxysuccinimidester versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unlösliche Substanzen abfiltriert, und das Filtrat wird mit 100 ml Dichlormethan und 300 ml Diäthyläther versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,7 g des Triäthylaminsalzes der Titelverbindung.

Die Verbindung wird in Dimethylformamid gelöst und mit 10 % Überschuß über die erforderliche Menge Natrium-2-äthylhexanoat versetzt. Nach Zugabe von Aceton fällt das kristalline Natriumsalz der Titelverbindung aus, das abfiltriert und getrocknet wird.

# B e i s p i e l 51

Herstellung von 7- $\beta$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -m-aminophenylacetamido/-cephalosporansäure



Ein Gemisch von 4,20 g 7- $\beta$ - $\alpha$ -m-Aminophenylacetamido/-cephalosporansäure, 2,02 g Triäthylamin und 50 ml Dimethylformamid wird mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxy-

609812/1017

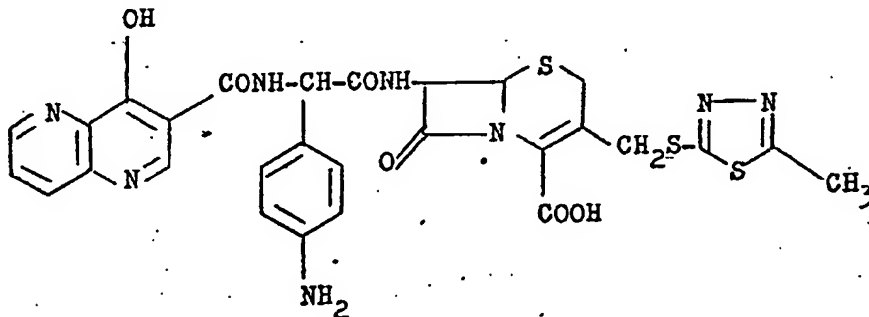


2539664

succinimidester versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten 100 ml Dichlormethan und 200 ml Diäthyläther zugegeben. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,5 g Natriumsalz der Titelverbindung.

#### Beispiel 52

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbon-amido)- $\alpha$ -p-aminophenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure.

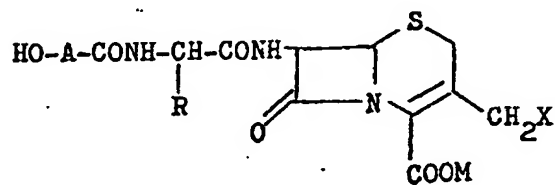


Die Titelverbindung wird gemäß Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 7-(D- $\alpha$ -p-Aminophenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, hergestellt.

Auf die gleiche Weise wie in den Beispielen 50 bis 52 werden folgende Verbindungen hergestellt:

609812/1017

2539664

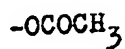
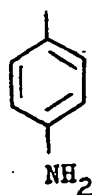
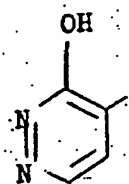


Beispiel	HO-A-	-R	X	M
53			-OCOCH <sub>3</sub>	Na
54				Na
55				Na
56				Na
57				Na

609812/1017

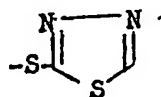
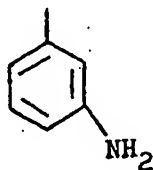
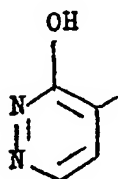
2539664

58



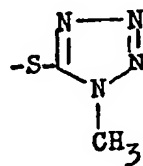
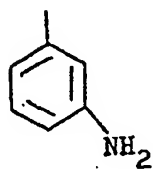
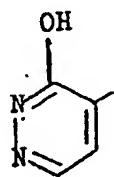
Na

59



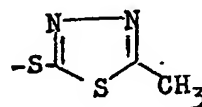
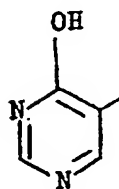
Na

60



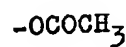
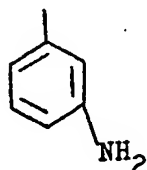
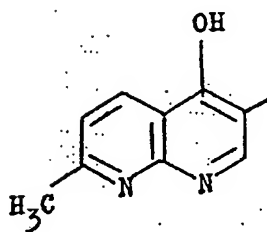
Na

61



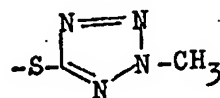
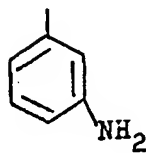
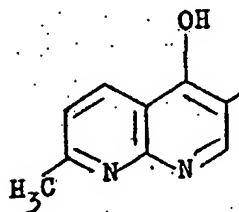
Na

62



Na

63

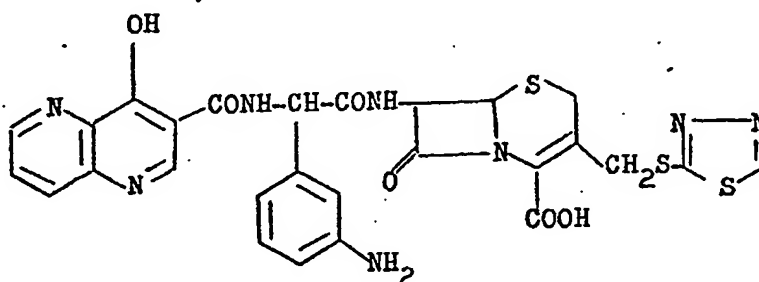


Na

Beispiel 64

2539664

Herstellung von 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -m-aminophenylacetamido-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure



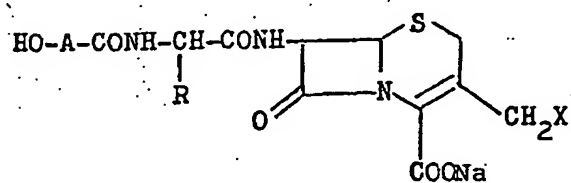
Ein Gemisch von 1,18 g 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -m-aminophenylacetamido-cephalosporansäure, 0,368 g Natriumbicar-

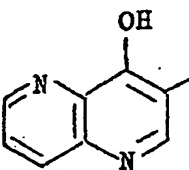
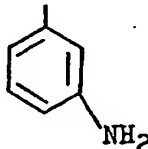

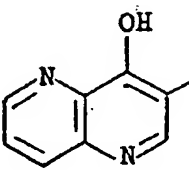
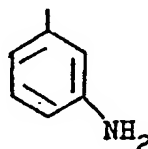
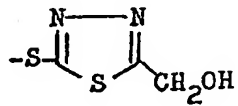
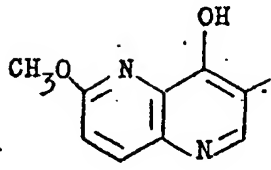
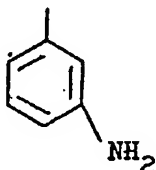
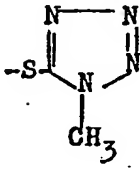
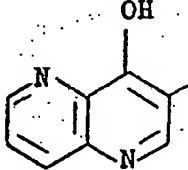
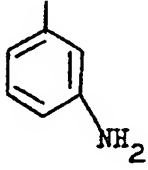
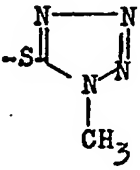
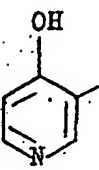
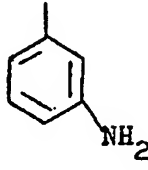
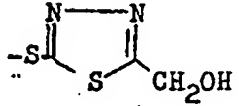
bonat, 0,32 g 2-Mercapto-1,3,4-thiadiazol und 25 ml eines Phosphatpuffers (0,1 n  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 0,1 n  $\text{NaHPO}_4$ ; Volumverhältnis 2 : 1; pH = 6,3) wird 5 1/2 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Äthanol wird das Gemisch 15 Stunden bei 0 bis 5°C stengelassen. Danach werden die entstandenen Kristalle abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und über Kieselgel unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 1,05 g Natriumsalz der Titelverbindung.

Gemäß Beispiel 50 bis 52 und 64 werden folgende Verbindungen hergestellt:

609812/1017

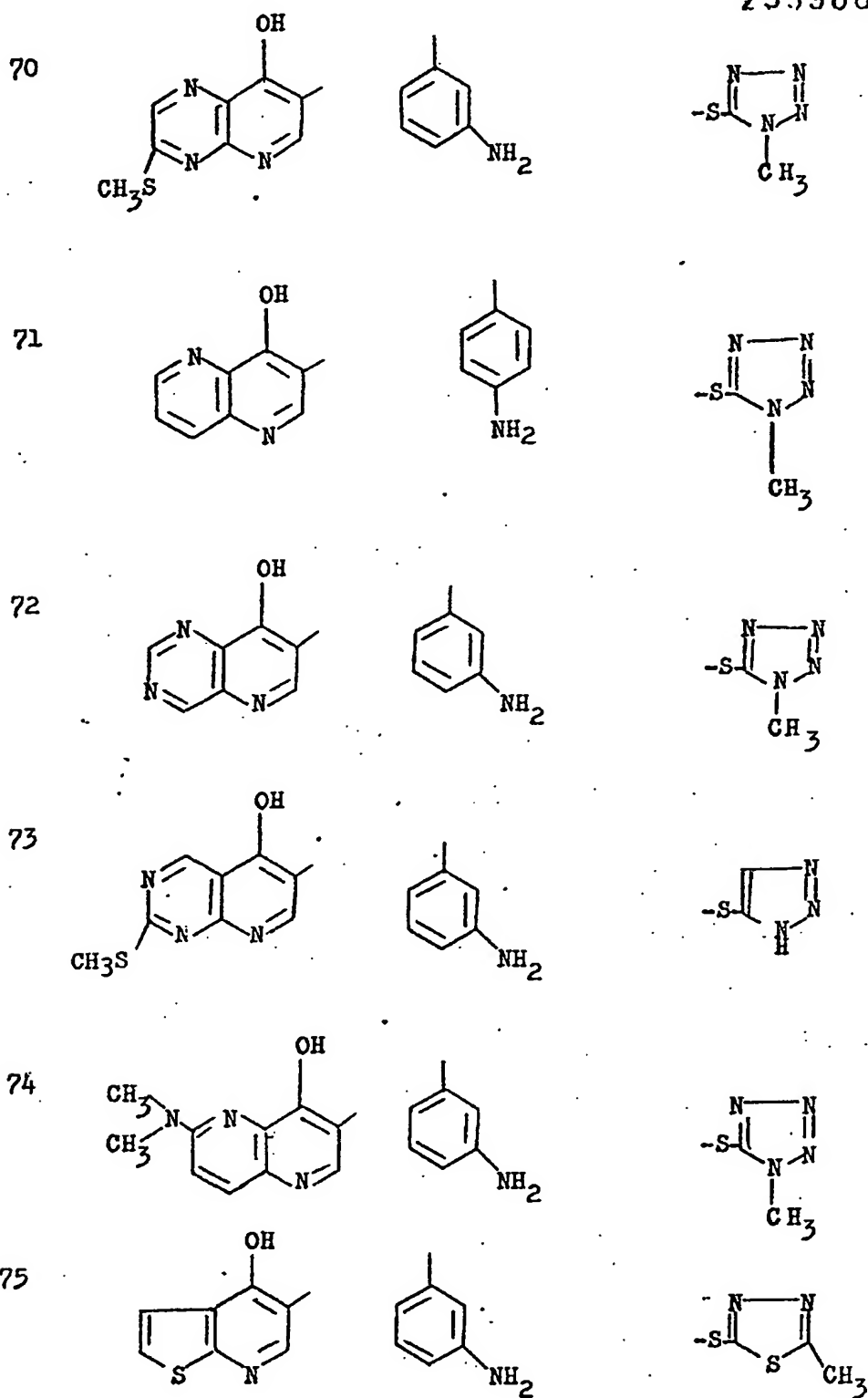
2539664



Beispiel..	HO-A-	R	-X
65			
66			
67			
68			
69			

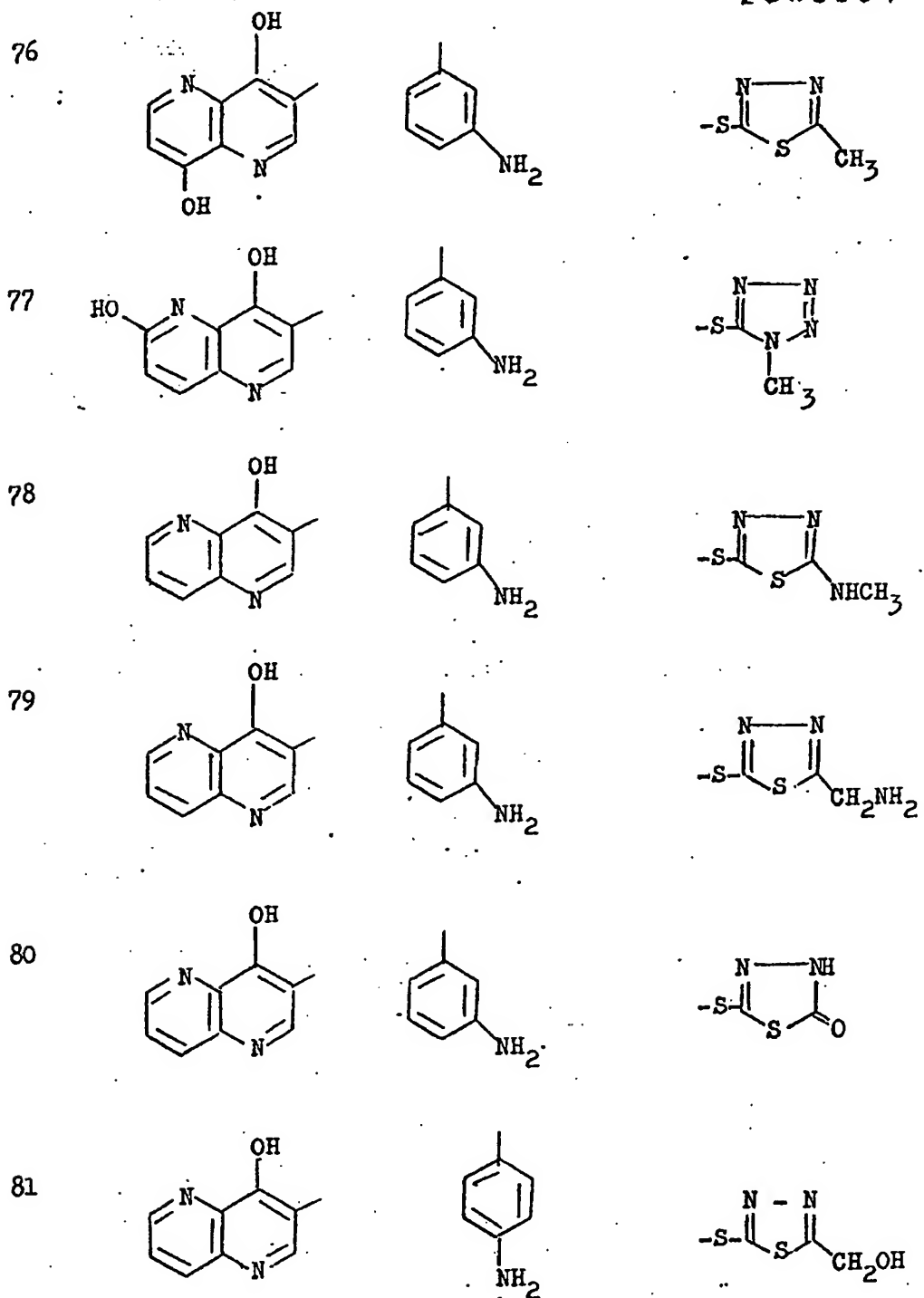
609812/1017

2539664



609812/1017

2539664

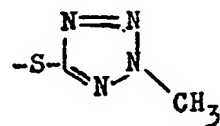
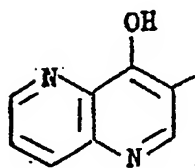


609812/1017

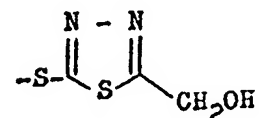
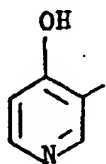
- 31 -

2539664

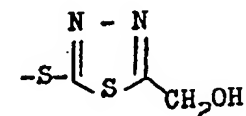
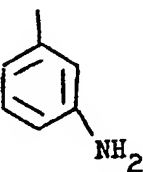
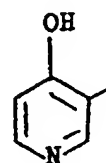
82



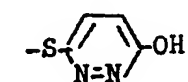
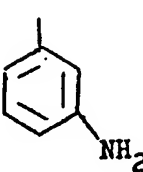
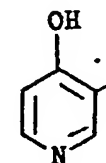
83



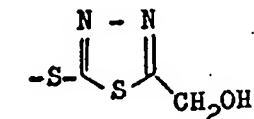
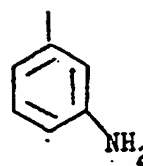
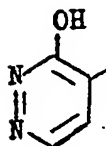
84



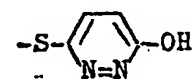
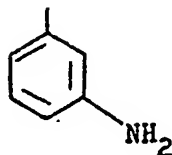
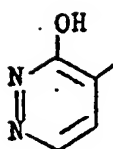
85



86



87

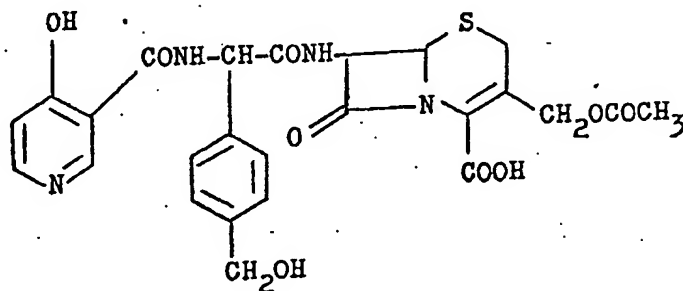


609812/1017



Beispiel 88

Herstellung von 7-[DL- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxymethylphenylacetamido]-cephalosporansäure

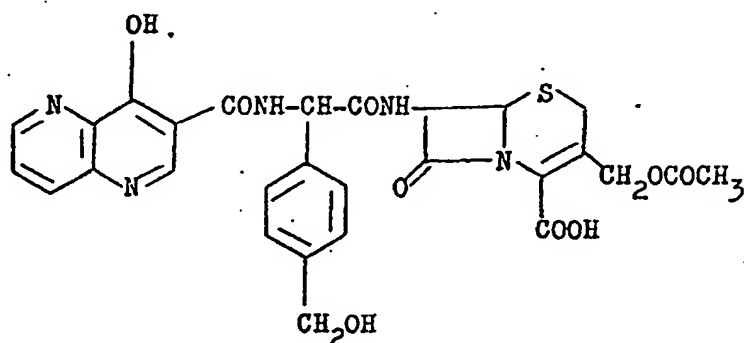


Eine Lösung von 4,35 g 7-[DL- $\alpha$ -p-Hydroxymethylphenylacetamido]-cephalosporansäure und 2,02 g Triäthylamin in 80 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester und 40 ml Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt, danach weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren umgesetzt, hierauf mit 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten mit 100 ml Dichlormethan und 200 ml Diäthyläther versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,0 g Natriumsalz der Titelverbindung.

2539664

B e i s p i e l 89

Herstellung von 7-[DL- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbon-amido)- $\alpha$ -p-hydroxymethylphenylacetamido]-cephalosporansäure

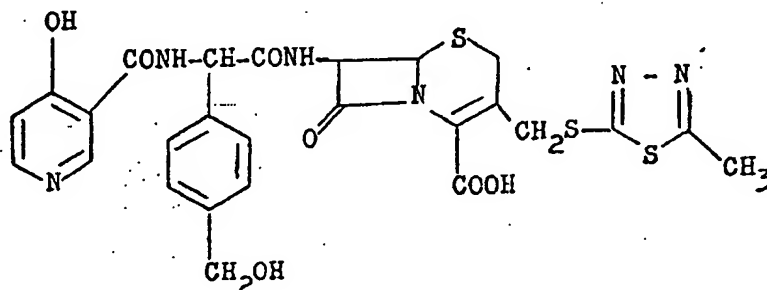


Eine Lösung von 4,35 g 7-[DL- $\alpha$ -p-Hydroxymethylphenylacetamido]-cephalosporansäure und 2,02 g Triäthylamin in 60 ml Dimethylformamid wird mit 2,87 g 4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unlösliche Substanzen abfiltriert, und das Filtrat wird mit 100 ml Dichlormethan und 350 ml Diäthyläther versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,2 g des Triäthylaminsalzes der Titelverbindung.

Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

B e i s p i e l 90

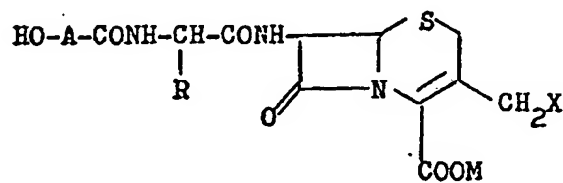
Herstellung von 7-(DL- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxymethylphenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure

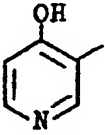

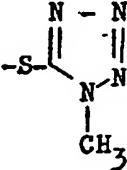
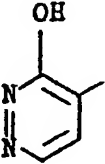
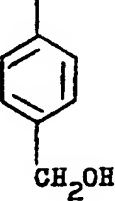
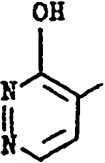

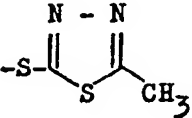
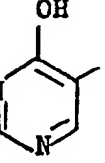
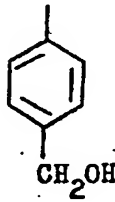
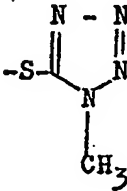
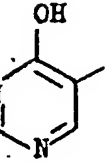

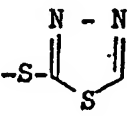


Eine Lösung von 5,07 g 7-(DL- $\alpha$ -p-Hydroxymethylphenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und 2,02 g Triäthylamin in 80 ml Dimethylformamid wird unter Rühren mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat <sup>nach</sup> und/10 Minuten 200 ml Aceton und 100 ml Diäthyläther zugegeben. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,8 g Natriumsalz der Titelverbindung.

Gemäß Beispiel 88 bis 90 werden folgende Verbindungen hergestellt:

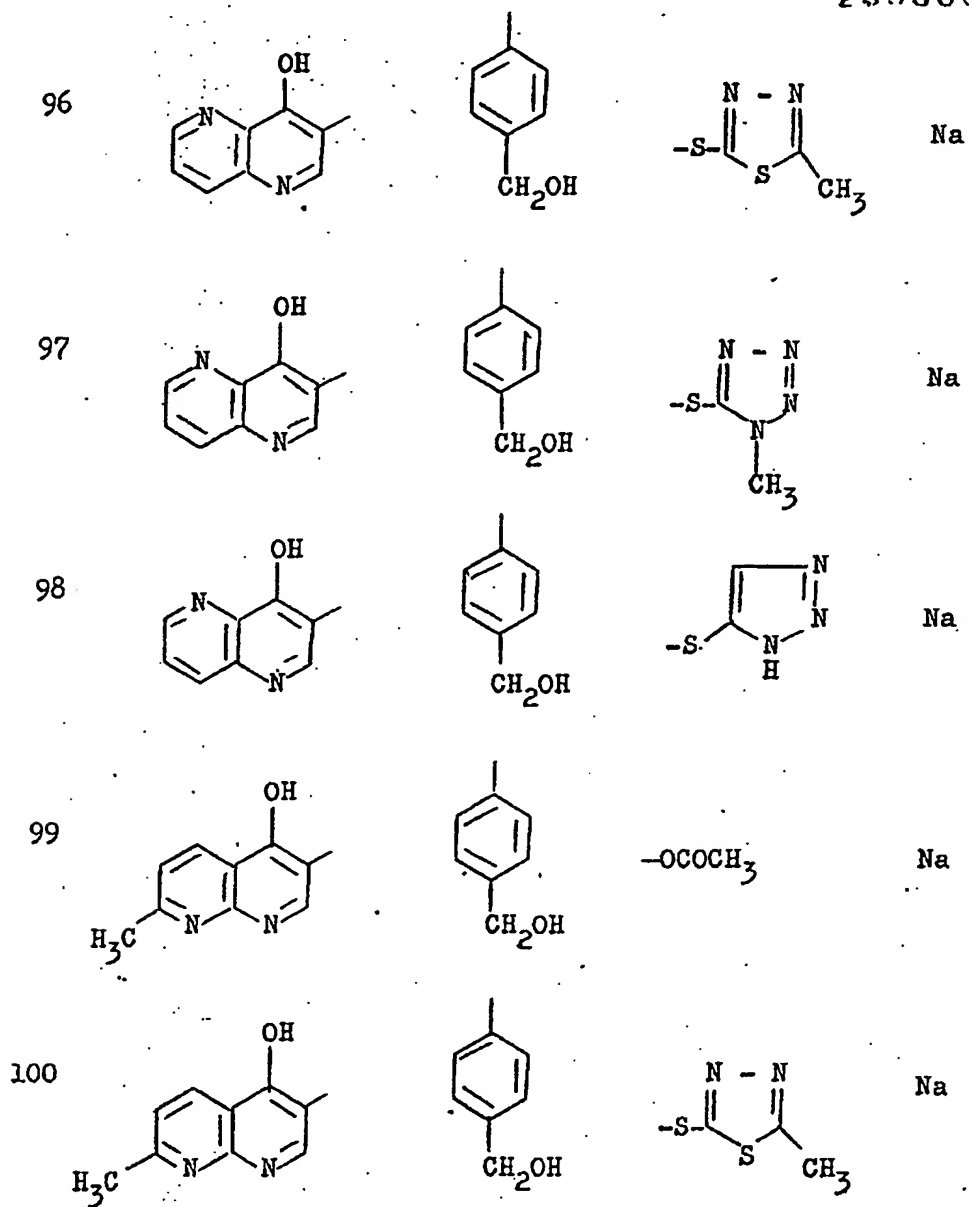
2539664



Bei- spiel	HO-A-	-R	X	M
91				Na
92			-OCOCH <sub>3</sub>	Na
93				Na
94				Na
95				Na

609812/1017

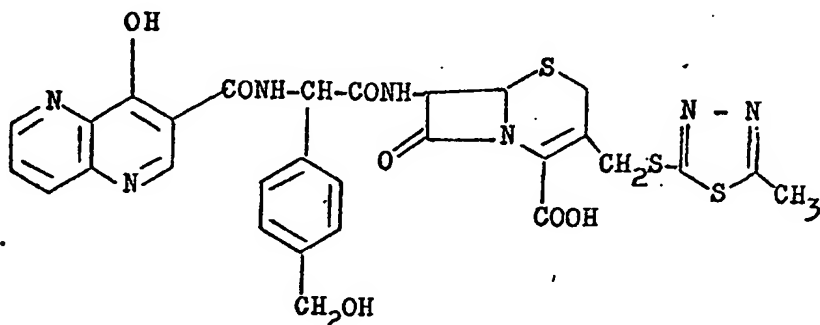
2539664



B e i s p i e l 101

2539664

Herstellung von 7- $\beta$ -DL- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxymethylphenylacetamido- $\beta$ -3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure



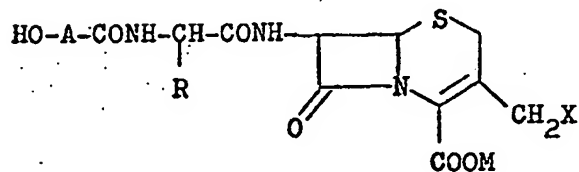
Ein Gemisch von 3,03 g 7- $\beta$ -DL- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxymethylphenylacetamido- $\beta$ -cephalosporan-säure, 0,92 g Natriumbicarbonat, 0,90 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 60 ml eines Phosphatpuffers (0,1 n  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 0,1 n  $\text{NaHPO}_4$ ; Volumverhältnis 2 : 1; pH = 6,3) wird 5 1/2 Stunden bei 50 bis 60°C gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Äthanol wird das Gemisch 15 Stunden bei 0 bis 5°C stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 2,5 g Natriumsalz der Titelverbindung.

Die in den Beispielen 91, 94 und 98 erhaltenen Verbindungen werden gemäß Beispiel 101 hergestellt.

Gemäß Beispiel 88 bis 90 werden folgende Verbindungen hergestellt:

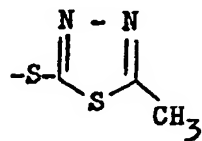
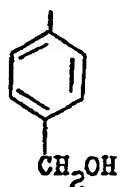
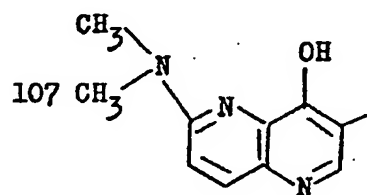
609812/1017

2539664

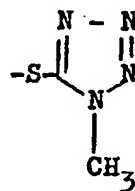
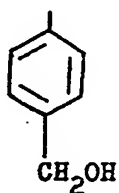
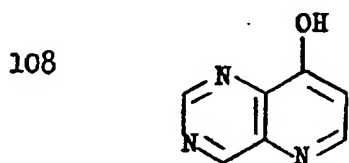


Bei- spiel	HO-A-	-R	X	M
102				Na
103				Na
104				Na
105				Na
106				Na

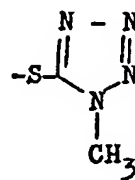
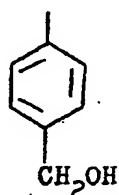
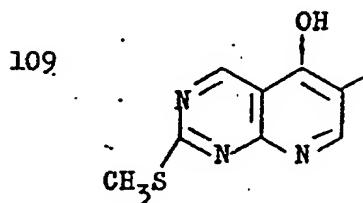
2539664



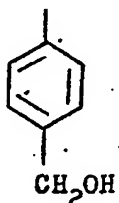
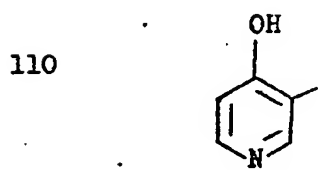
Na



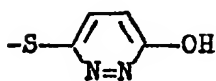
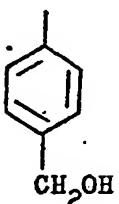
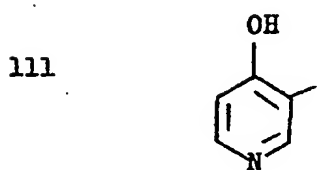
Na



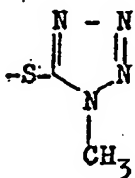
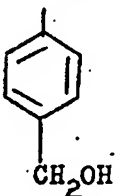
Na



Na



Na



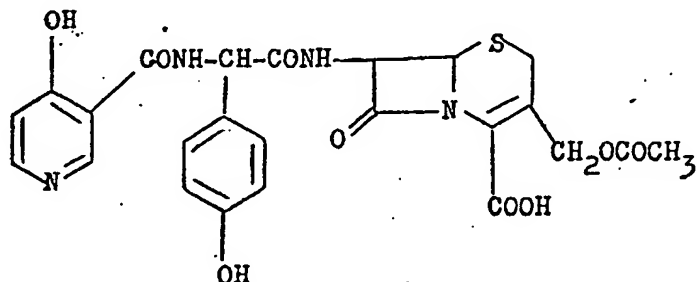
Na



2539664

B e i s p i e l 113

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido]-cephalosporansäure

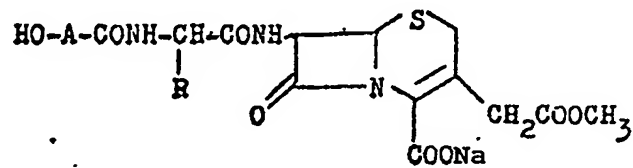


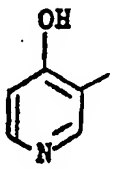
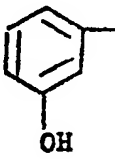
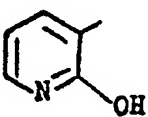
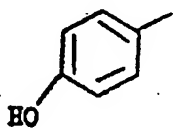
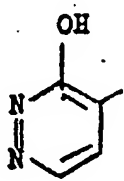
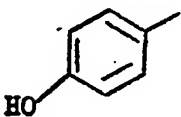
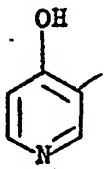
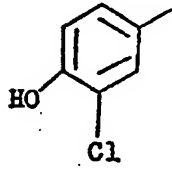
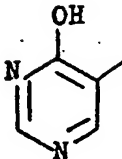
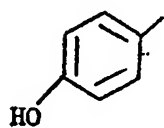
Ein Gemisch von 4,21 g 7-[D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido]-cephalosporansäure, 60 ml Dichlormethan und 2,02 g Triäthylamin wird unter Eiskühlung und Rühren mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester und 30 ml Dimethylformamid versetzt. Danach wird das Gemisch 30 Minuten bei der gleichen Temperatur und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten 200 ml Dichlormethan und 100 ml Diäthyläther zugesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 3 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 2,1 g der Titelverbindung. Die freie Säure wird in 13 ml Dimethylformamid gegeben und mit 1,1 Moläquivalenten Natrium-2-äthylhexanoat versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Aceton werden die entstandenen Kristalle abfiltriert. Ausbeute 1,9 g Natriumsalz der Titelverbindung.

609812/1017

2539664

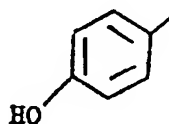
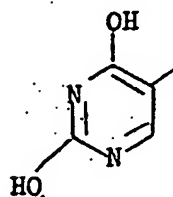
Gemäß Beispiel 113 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	HO-A-	R-
114		
115		
116		
117		
118		

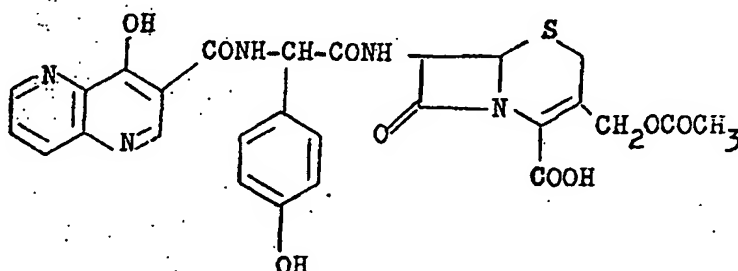
2539664

119



# Beispiel 120

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbon-amido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido]-cephalosporansäure



Eine Lösung von 4,21 g 7-[D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido]-cephalosporansäure und 1,975 g Triäthylamin in 80 ml Dimethylformamid wird mit 2,87 g 4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Danach werden unlösliche Substanzen abfiltriert, und das Filtrat wird mit 80 ml Dichlormethan und 350 ml Diäthyläther versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 4,4 g Triäthylaminsalz der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

609812/1017

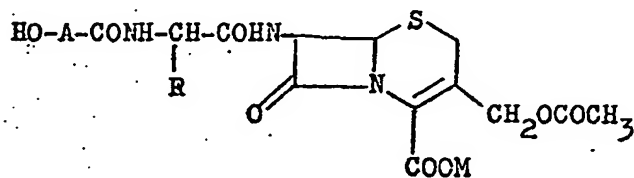
B e i s p i e l 121

Herstellung von 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbon-amido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido/-cephalosporansäure

Eine Lösung von 4,21 g 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido/-cephalosporansäure und 2,02 g Triäthylamin in 100 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren mit 2,45 g 4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäurechlorid-hydrochlorid versetzt und 20 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 1,01 g Triäthylamin wird das Gemisch weitere 3 Stunden bei der gleichen Temperatur umgesetzt. Hierauf werden unlösliche Substanzen abfiltriert, und das Filtrat wird dreimal mit jeweils 20 ml einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der wässrige Extrakt wird mit Eis abgekühlt und unter Rühren mit 1 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser, Methanol und schließlich Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 2,2 g der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

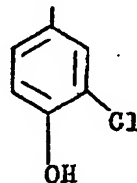
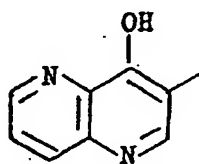
Gemäß Beispiel 120 werden folgende Verbindungen hergestellt:

2539664



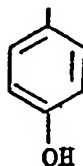
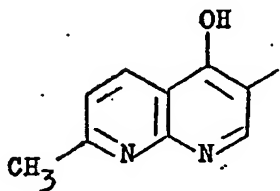
Beispiel

122



Na

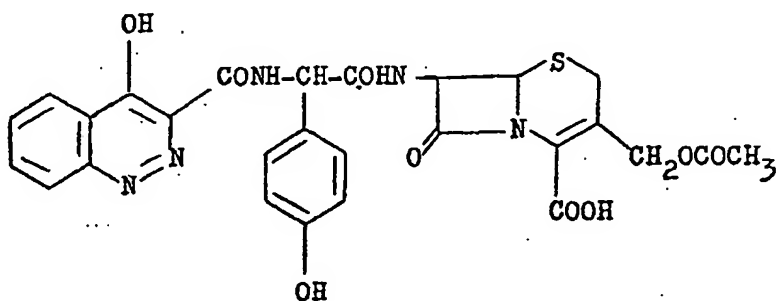
123



Na

Beispiel 124

Herstellung von 7- $\alpha$ -(4-Hydroxycinnolin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido-7-cephalosporansäure



1,90 g 4-Hydroxycinnolin-3-carbonsäure werden bei Raumtemperatur und unter Rühren in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Sodann werden 1,78 g Carbonyldiimidazol zugesetzt, und

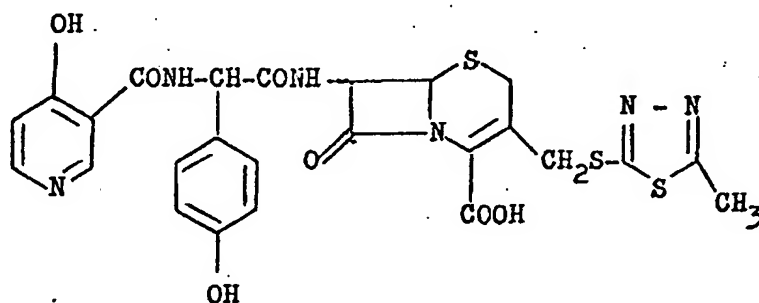
6'09812/1017

2539064

das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Hierauf werden 4,21 g 7- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido- $\beta$ -cephalosporansäure und 1,8 g Triäthylamin zugegeben, und das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 3,64 g einer 50prozentigen Natrium-2-äthylhexanoatlösung in n-Butanol wird das Gemisch weitere 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in Aceton gegossen, und die entstandenen Kristalle werden abfiltriert. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 1 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 3,2 g der Titelverbindung. Die Verbindung wird gemäß Beispiel 1 in das Natriumsalz überführt.

# B e i s p i e l 125

Herstellung von 7- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure



Ein Gemisch von 4,93 g 7-(D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, 2,02 g Triäthylamin und 90 ml Dimethylformamid wird unter Eis-

609812/1017

mit  
Kühlung und Rühren/2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt und 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren umgesetzt. Hierauf werden 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten 200 ml Aceton und 100 ml Diäthyläther zugegeben. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und unter Rühren mit 2 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 2,6 g der Titelverbindung.

Ein Gemisch von 4,93 g 7-(D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, 2,02 g Triäthylamin und 80 ml Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit 2,36 g 4-Hydroxypyridin-3-carbonsäure-N-hydroxysuccinimidester versetzt. Nach 30minütigem Rühren wird die erhaltene Lösung mit 1,66 g Natrium-2-äthylhexanoat und nach 10 Minuten mit 2,0 Liter Aceton versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Aceton und Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 5,2 g Natriumsalz der Titelverbindung.

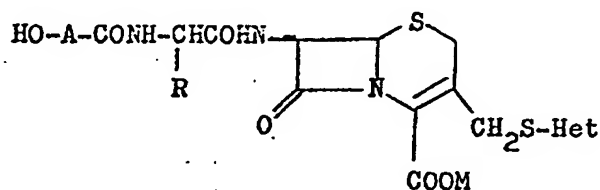
2539664

Beispiel 126

Herstellung von 7-[D- $\alpha$ -(4-Hydroxypyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure.

Gemäß Beispiel 125 wird die Titelverbindung aus 7-(D- $\alpha$ -p-Hydroxyphenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure hergestellt.

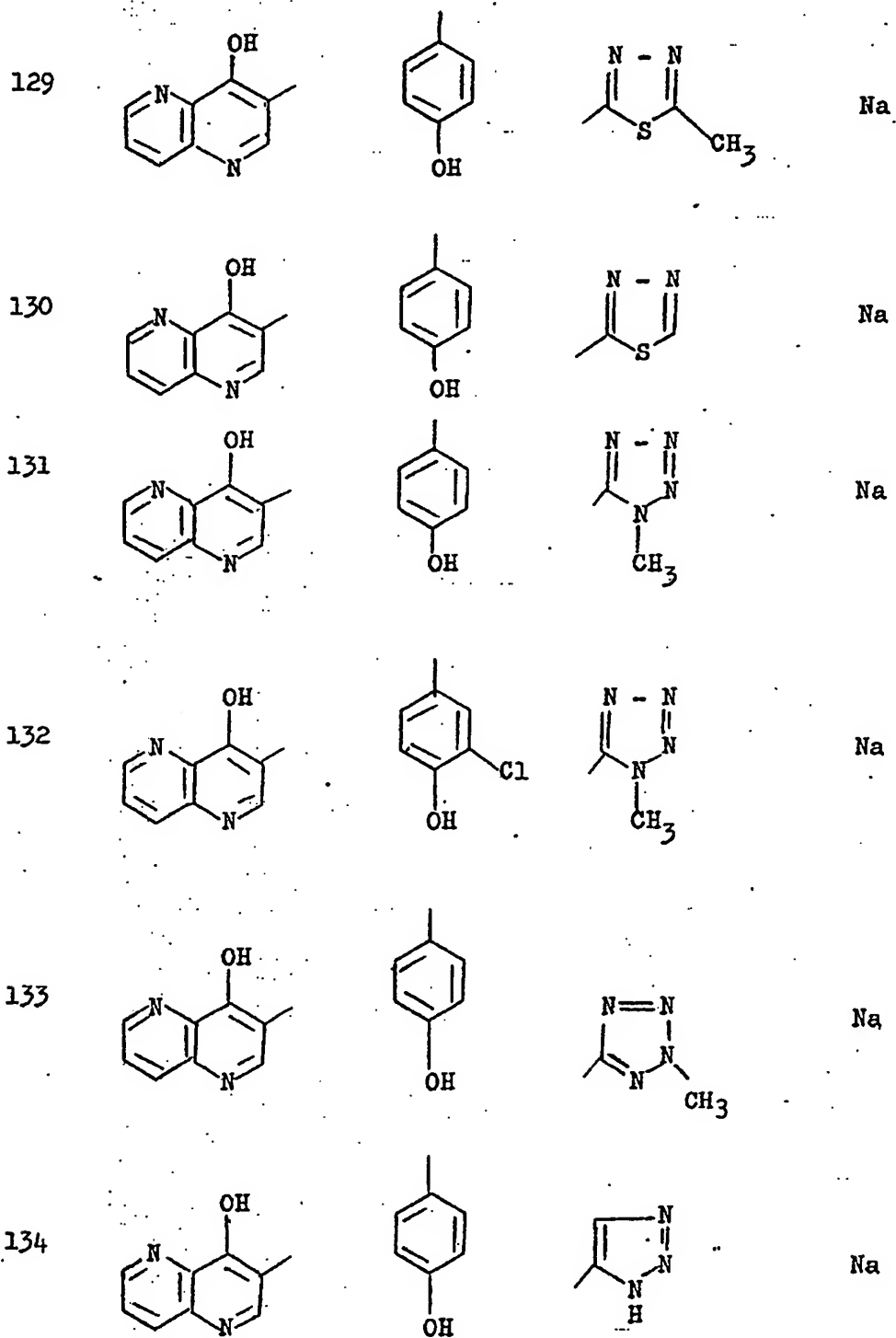
In gleicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	HO-A-	R-	-Het	M
127				Na
128				Na

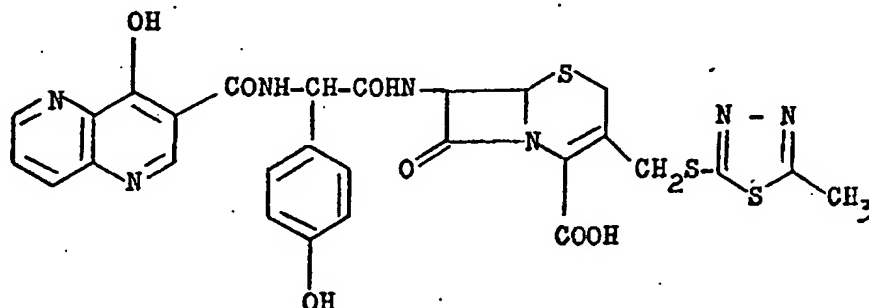


2539664



B e i s p i e l 135 -

Herstellung von 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure

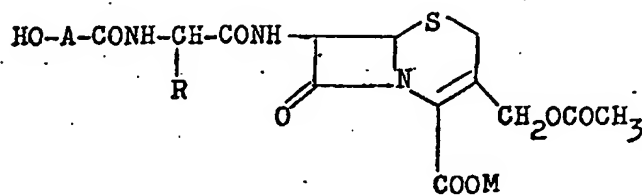


Ein Gemisch von 1,18 g 7- $\beta$ -D- $\alpha$ -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonamido)- $\alpha$ -p-hydroxyphenylacetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, 0,368 g Natriumbicarbonat, 0,36 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 23 ml eines Phosphatpuffers (0,1 n  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 0,1 n  $\text{NaHPO}_4$ ; Volumverhältnis 2 : 1; pH = 6,3) wird 5 1/2 Stunden bei 50 bis 60°C gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Äthanol wird das Gemisch 15 Stunden bei 0 bis 5°C stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 1,0 g Natriumsalz der Titelverbindung.

Die in den Beispielen 125, 127 und 128 erhaltenen Verbindungen wurden gemäß Beispiel 135 hergestellt.

Gemäß Beispiel 120 werden folgende Verbindungen hergestellt:

2539664



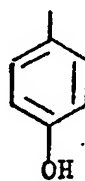
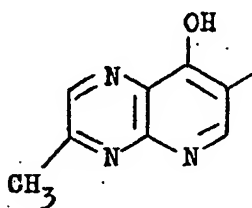
Beispiel

HO-A-

R-

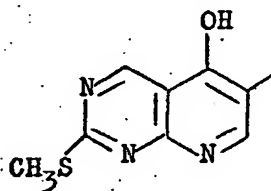
M

136



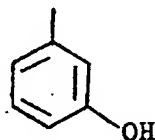
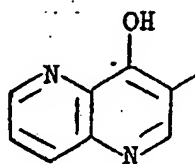
Na

137



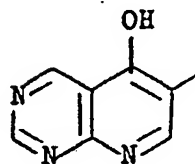
Na

138



Na

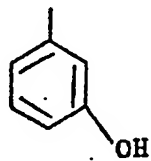
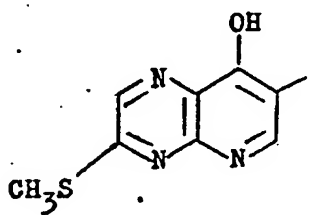
139



Na

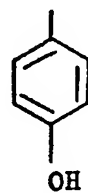
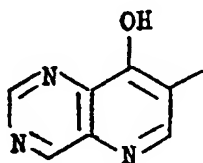
2539664

140



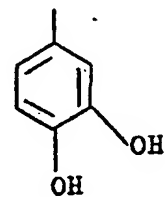
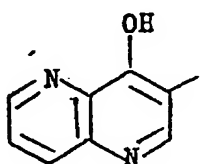
Na

141



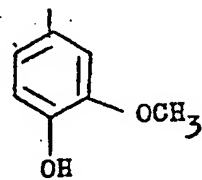
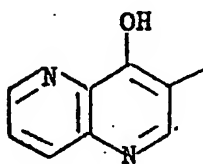
Na

142



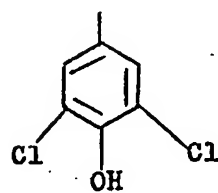
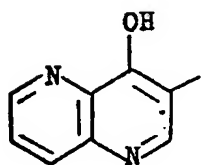
Na

143



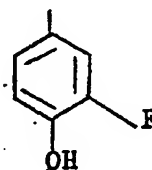
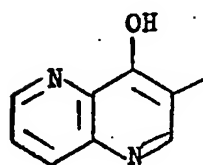
Na

144



Na

145

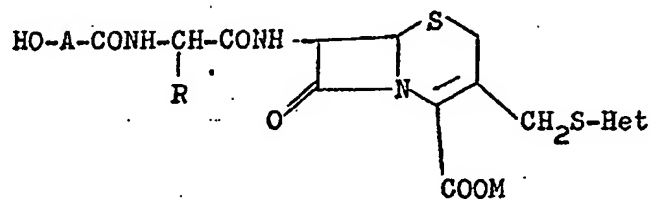


Na

609812/1017

2539664

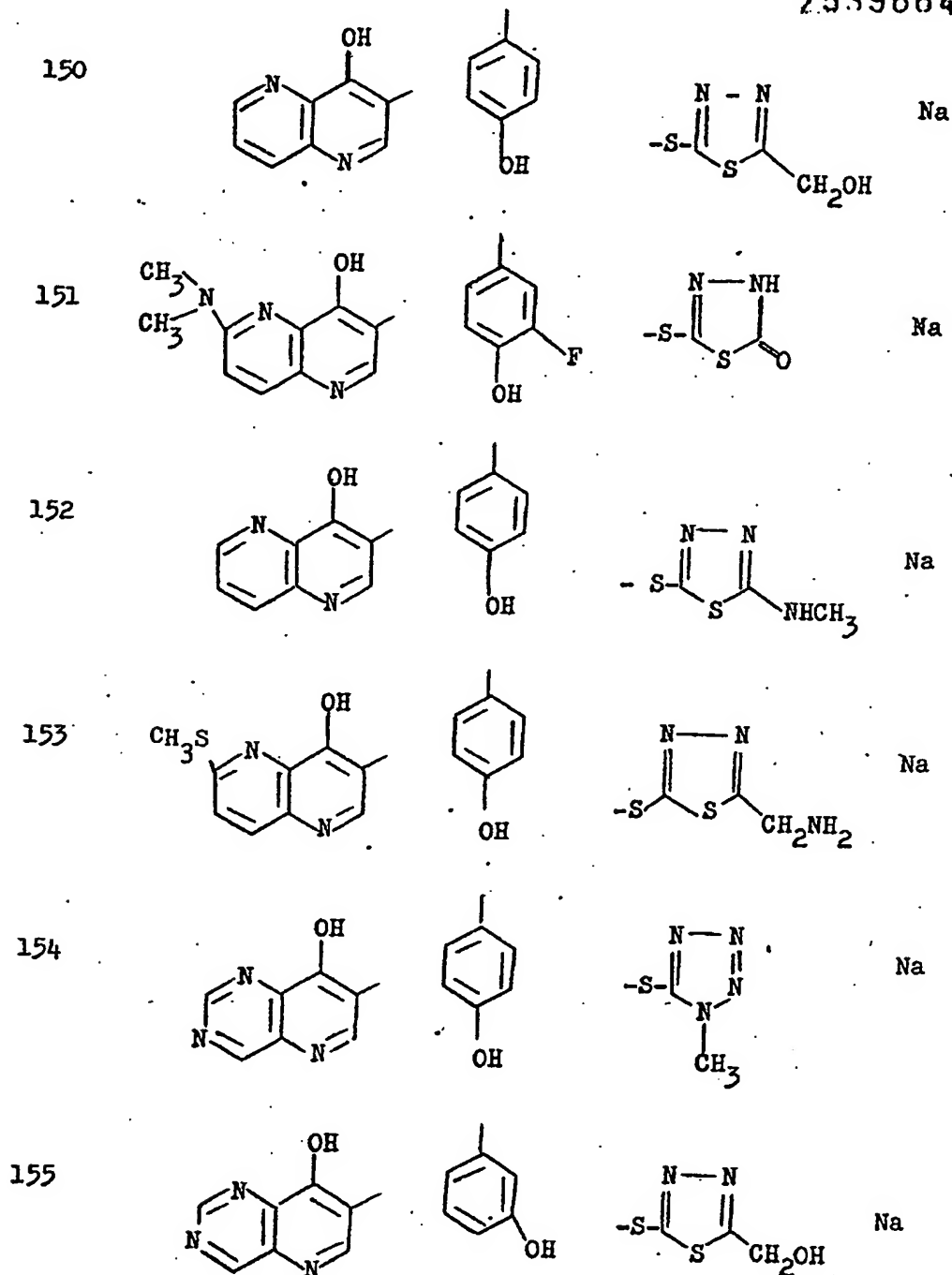
Gemäß Beispiel 125 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	HO-A-	R-	-Het	M
146				Na
147				Na
148				Na
149				Na

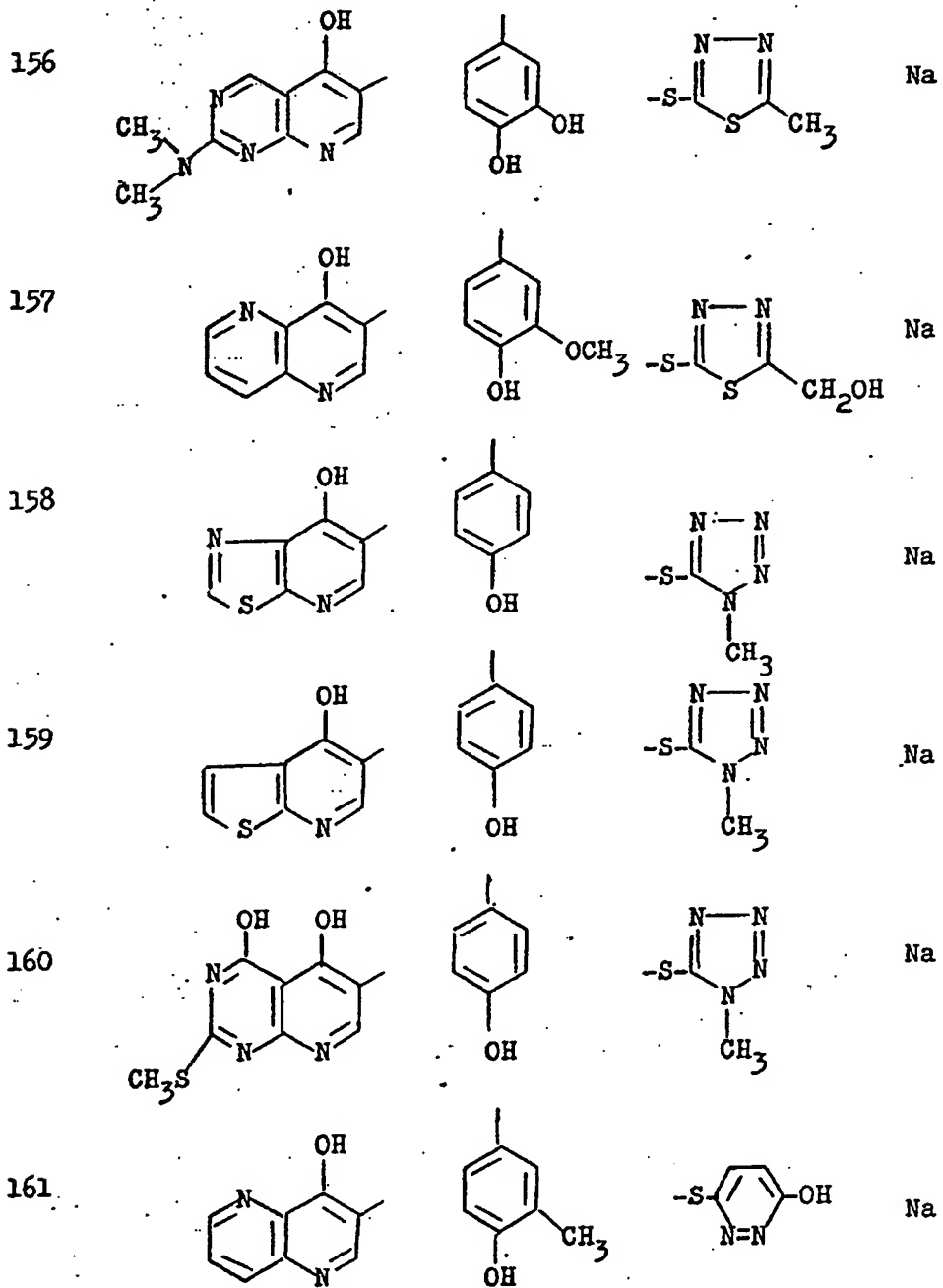
609812/1017

2539664



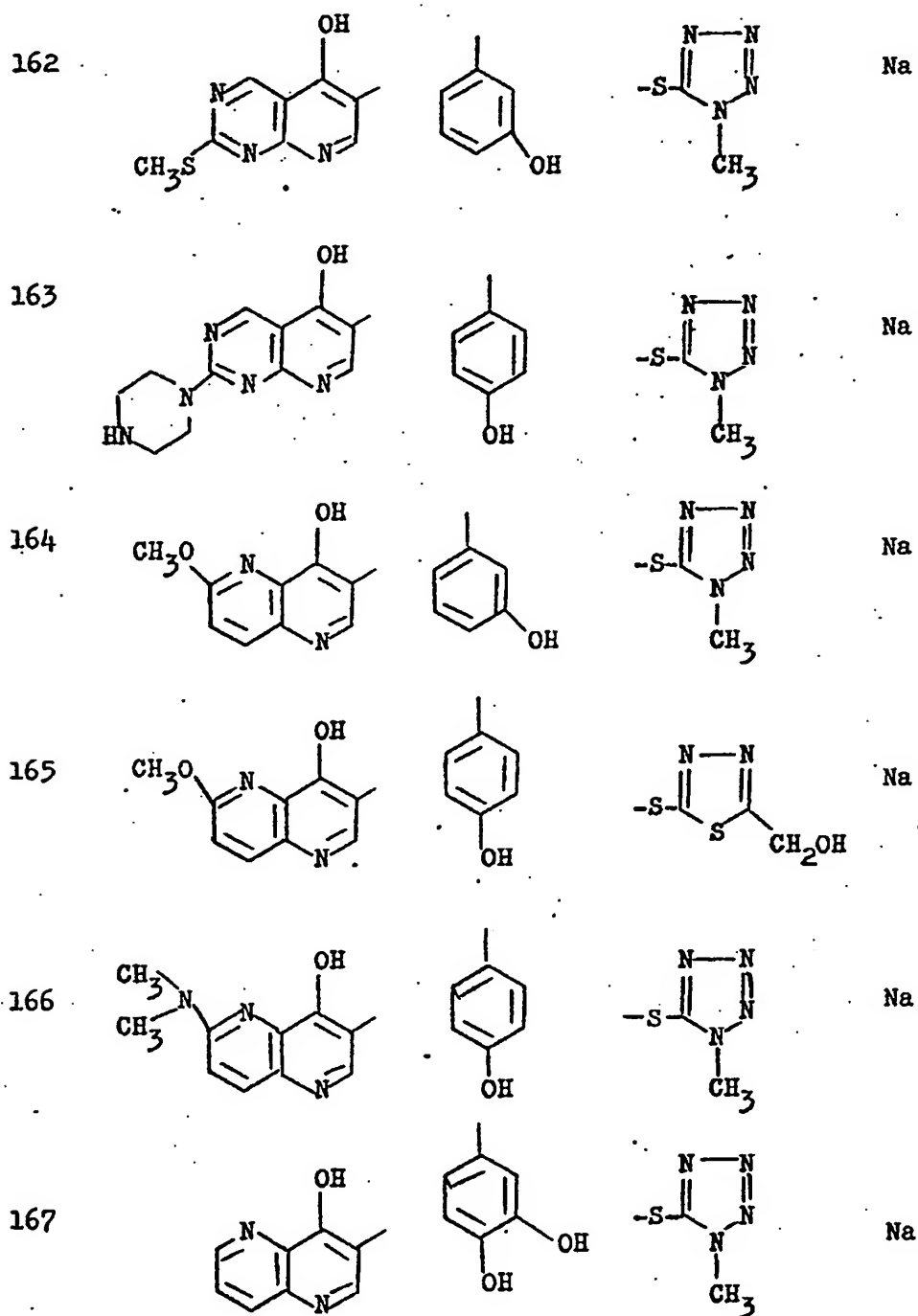
609812/1017

2539664



609812/1017

7539664

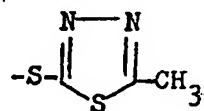
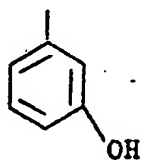
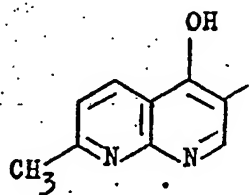


609812/1017



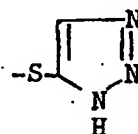
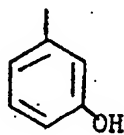
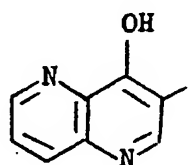
7539664

168



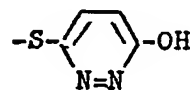
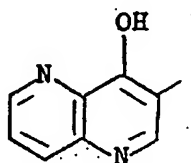
Na

169



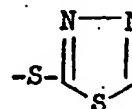
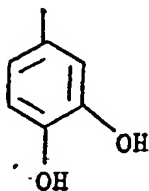
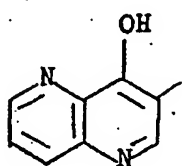
Na

170



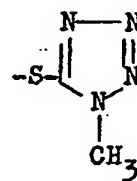
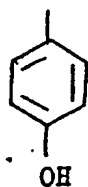
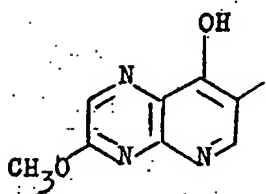
Na

171



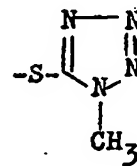
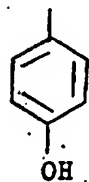
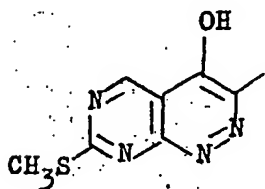
Na

172



Na

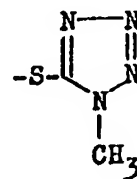
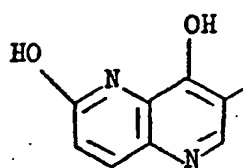
173



Na

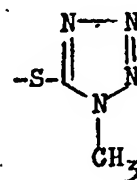
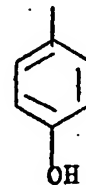
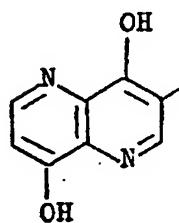
2539664

174



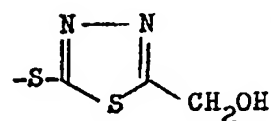
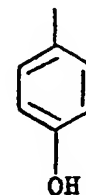
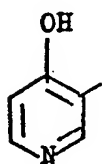
Na

175



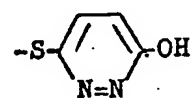
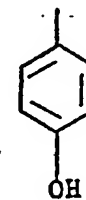
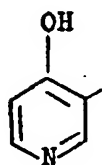
Na

176



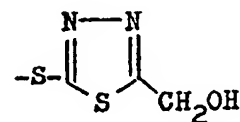
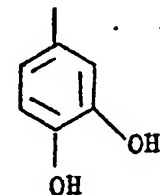
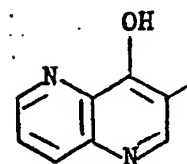
Na

177



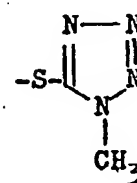
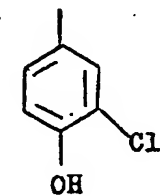
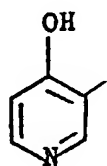
Na

178



Na

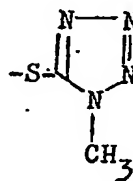
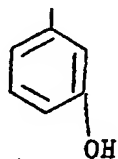
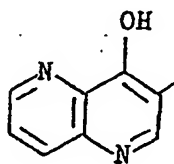
179



Na

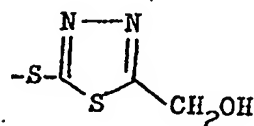
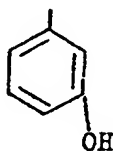
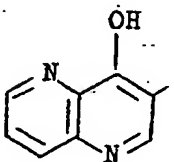
609812/1017

180



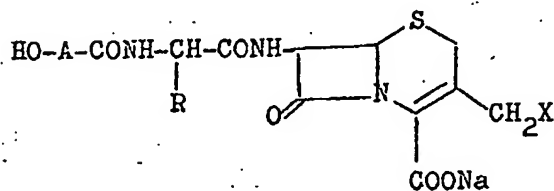
Na

181



Na

Gemäß Beispiel 125 werden folgende Verbindungen hergestellt:



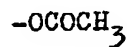
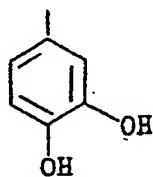
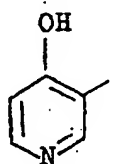
Beispiel

HO-A-

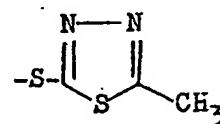
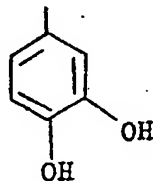
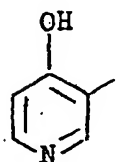
-R

-X

182

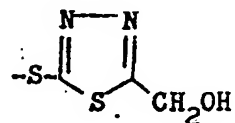
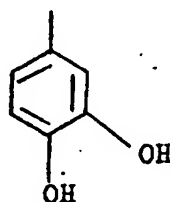
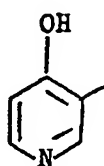


183

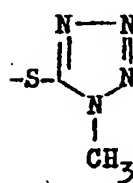
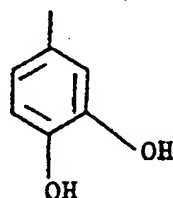
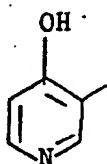


2539664

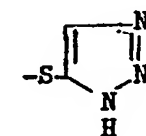
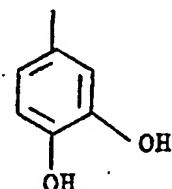
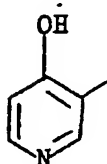
184



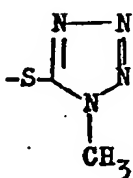
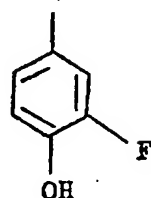
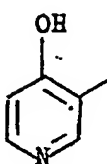
185



186



187



In der nachstehenden Tabelle ist die minimale Hemmkonzentration (MHK) der in den Beispielen erhaltenen Verbindungen gegenüber bestimmten pathogenen Keimen zusammengefaßt:

Bei- spiel	MHK										(µg/ml)	
	Staphy- lococcus aureus	Staphy- lococcus aureus*	Escheri- chiacoli	Klebsiella pneumoniae	Proteus vul-	Pseudo- monas aeru- ginosa	Ser- ratia	Enter- bacter ae- rogeus				
	209 P	FS 289	NIHJ	602	HX 19	104	No.72	No.75				
1	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25				
2	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	6,25	>200	25				
3	0,39	6,25	25	25	0,39	12,5	>200	25				
4	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	25	100	50				
5	0,39	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	200	50				
6	0,39	6,25	12,5	12,5	0,2	12,5	200	25				
7	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	6,25				
8	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	50	12,5				
9	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	50	12,5				
12	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5				
13	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	12,5				
14	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5				
15	0,39	6,25	12,5	3,13	0,1	6,25	50	6,25				
16	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	6,25				

609812/1017

2539664

2539664

17	0,39	6,25	6,25	3,13	0,1	6,25	50	12,5
18	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
19	0,39	6,25	12,5	6,25	0,2	12,5	50	25
20	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
21	0,78	3,13	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
22	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
23	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
24	1,56	6,25	3,13	1,56	0,39	3,13	12,5	3,13
25	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	3,13	12,5	6,25
26	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
27	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
28	1,56	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
29	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
31	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	50	25
32	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	50	12,5
33	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	12,5
34	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	12,5
35	1,56	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	50	25
36	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25

2539664

37	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25
38	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
39	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
40	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	12,5	6,25
41	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	6,25
42	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	6,25
43	0,78	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
44	0,78	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
45	0,39	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
46	0,78	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
47	0,78	6,25	12,5	3,13	0,39	12,5	50	12,5
48	0,78	12,5	12,5	3,13	0,78	25	100	25
49	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	25	50	25
50	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	50	6,25
51	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
52	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	6,25	12,5	3,13
53	1,56	6,25	3,13	1,56	0,39	6,25	50	6,25
54	0,78	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
55	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13

609812/1017

2539664

56	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
57	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
58	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
59	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
60	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	6,25	50	12,5
61	0,39	6,25	25	12,5	0,2	6,25	>200	25
62	1,56	6,25	12,5	3,13	0,39	6,25	100	25
63	1,56	6,25	6,25	1,56	0,1	6,25	50	12,5
64	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	6,25	12,5	3,13
65	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
66	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
67	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
68	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
69	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
70	1,56	6,25	3,13	3,13	0,1	6,25	12,5	6,25
71	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
72	0,78	6,25	3,13	6,25	0,2	6,25	50	12,5
73	0,78	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	25	6,25
74	0,78	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	6,25



2539664

75	1,56	12,5	6,25	3,13	0,39	6,25	25	12,5
76	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
77	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
78	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
79	0,78	12,5	6,25	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
80	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
81	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
82	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
83	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
84	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	12,5
85	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	100	25
86	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	12,5	50	12,5
87	0,78	6,25	12,5	6,25	0,78	12,5	50	12,5
88	0,78	6,25	25	25	0,39	12,5	>200	25
89	1,56	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25	50	6,25
90	0,78	6,25	12,5	25	0,39	12,5	>200	12,5
91	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	50	25
92	0,78	6,25	25	12,5	0,39	12,5	>200	25
93	0,78	12,5	12,5	12,5	0,2	12,5	50	25

609812/1017

2539664

94	0,78	12,5	25	12,5	0,78	25	50	25
95	0,78	12,5	25	12,5	0,78	25	50	25
96	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	6,25	12,5	6,25
97	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	6,25	25	6,25
98	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	6,25	25	6,25
99	1,56	6,25	6,25	6,25	0,78	12,5	50	12,5
100	1,56	6,25	3,13	6,25	0,39	6,25	50	6,25
102	1,56	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	12,5
103	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	12,5	12,5
104	1,56	6,25	6,25	3,13	0,39	6,25	12,5	12,5
105	0,78	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	12,5	12,5
106	1,56	6,25	3,13	1,56	0,2	6,25	12,5	6,25
107	1,56	6,25	3,13	1,56	0,1	6,25	12,5	6,25
108	1,56	12,5	3,13	3,13	0,2	6,25	25	6,25
109	1,56	12,5	6,25	6,25	0,78	12,5	50	12,5
110	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	100	25
111	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	12,5	100	12,5
112	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	12,5	100	25
113	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25

609812/1017

2539664

114	0,39	6,25	12,5	12,5	12,5	0,39	6,25	>200	25
115	0,39	6,25	12,5	12,5	25	0,78	12,5	>200	25
116	0,39	3,13	12,5	6,25	6,25	0,2	6,25	>200	25
117	0,39	6,25	12,5	12,5	12,5	0,2	6,25	100	25
118	0,39	6,25	12,5	12,5	25	0,39	6,25	>200	25
119	0,39	6,25	6,25	25	25	0,39	6,25	>200	25
120	0,78	6,25	3,13	1,56	1,56	0,39	6,25	50	6,25
122	0,78	6,25	3,13	3,13	3,13	0,39	6,25	50	6,25
123	0,78	6,25	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	100	12,5
124	0,78	6,25	12,5	12,5	12,5	0,78	12,5	100	25
125	0,39	6,25	6,25	6,25	6,25	0,1	12,5	50	12,5
126	0,39	6,25	6,25	12,5	12,5	0,2	6,25	100	12,5
127	0,39	6,25	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
128	0,39	6,25	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	50	12,5
129	0,78	3,13	1,56	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
130	0,78	3,13	1,56	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
131	0,78	3,13	1,56	0,78	0,78	0,1	3,13	12,5	3,13
132	0,78	3,13	3,13	1,56	1,56	0,1	6,25	25	3,13
133	0,78	3,13	3,13	1,56	1,56	0,1	3,13	25	3,13

2539664

134	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	25	3,13
136	0,78	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	100	6,25
137	1,56	12,5	12,5	12,5	1,56	12,5	100	50
138	0,78	6,25	3,13	1,56	0,78	6,25	50	6,25
139	1,56	12,5	12,5	6,25	3,13	12,5	50	50
140	0,78	6,25	3,13	6,25	1,56	6,25	50	12,5
141	0,78	6,25	6,25	6,25	0,78	6,25	50	12,5
142	1,56	6,25	3,13	3,13	0,78	6,25	50	6,25
143	3,13	12,5	6,25	3,13	0,78	6,25	100	12,5
144	3,13	12,5	6,25	6,25	1,56	6,25	100	12,5
145	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	100	12,5
146	0,78	12,5	1,56	3,13	1,56	3,13	25	6,25
147	1,56	12,5	3,13	3,13	1,56	3,13	25	6,25
148	1,56	12,5	3,13	3,13	1,56	3,13	25	6,25
149	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	6,25
150	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25
151	0,78	6,25	1,56	1,56	0,39	6,25	12,5	6,25
152	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	6,25
153	0,78	6,25	3,13	3,13	0,39	6,25	25	6,25

2539664

154	0,78	12,5	3,13	6,25	0,39	3,13	12,5	6,25
155	0,78	12,5	3,13	6,25	0,78	3,13	12,5	6,25
156	1,56	12,5	6,25	6,25	0,78	6,25	50	12,5
157	1,56	12,5	3,13	3,13	0,2	6,25	25	6,25
158	0,39	12,5	6,25	1,56	0,39	6,25	25	12,5
159	0,39	12,5	6,25	3,13	0,78	6,25	50	12,5
160	0,78	12,5	12,5	6,25	1,56	12,5	50	12,5
161	0,78	12,5	6,25	3,13	0,39	6,25	50	12,5
162	1,56	12,5	12,5	6,25	0,78	6,25	50	25
163	1,56	12,5	12,5	6,25	0,39	6,25	50	25
164	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
165	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
166	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
167	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	12,5	3,13
168	1,56	12,5	12,5	6,25	0,78	12,5	50	25
169	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	25	3,13
170	0,78	6,25	6,25	1,56	0,1	3,13	25	6,25
171	1,56	12,5	3,13	1,56	0,2	3,13	25	3,13
172	0,78	12,5	3,13	3,13	0,78	6,25	25	6,25

609812/1017

- 99 -

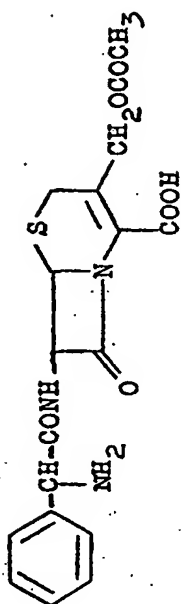
2539664

173	0,78	12,5	12,5	6,25	0,78	6,25	0,78	6,25	50	25
174	0,78	12,5	3,13	1,56	0,39	3,13	0,39	12,5	12,5	3,13
175	0,78	12,5	3,13	3,13	0,39	3,13	0,39	12,5	12,5	6,25
176	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	12,5	0,2	50	50	12,5
177	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	0,2	100	100	12,5
178	0,78	6,25	3,13	1,56	0,2	3,13	0,2	12,5	12,5	6,25
179	0,39	6,25	6,25	6,25	0,39	12,5	0,39	50	50	12,5
180	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	3,13	0,1	12,5	12,5	3,13
181	0,78	6,25	1,56	1,56	0,2	3,13	0,2	12,5	12,5	6,25
182	0,78	3,13	12,5	25	0,78	12,5	0,78	>200	>200	25
183	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	0,39	50	50	12,5
184	0,78	6,25	6,25	12,5	0,78	6,25	0,78	50	50	12,5
185	0,78	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	0,39	50	50	12,5
186	0,78	6,25	6,25	12,5	0,78	12,5	0,78	50	50	12,5
187	0,78	6,25	6,25	12,5	0,39	6,25	0,39	50	50	12,5
bekannte Verbindungen										
CEG	1,56	12,5	12,5	3,13	12,5	>200	12,5	>200	>200	50
CET	0,1	0,78	12,5	0,78	3,13	>200	3,13	>200	>200	>200
CEZ	0,2	1,56	1,56	0,78	6,25	>200	6,25	>200	>200	100

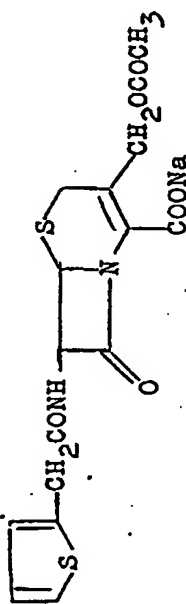
2539664

\* Staphylococcus aureus FS 289: Penicillin-resistenter Stamm

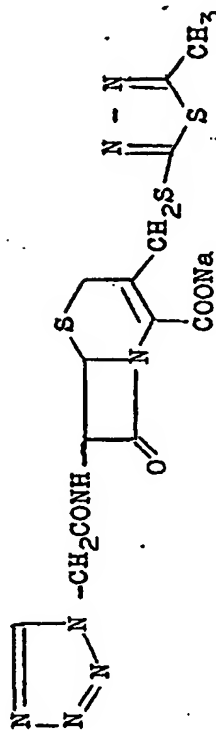
CEG (Cephaloglycin)



CET (Cephalothin)



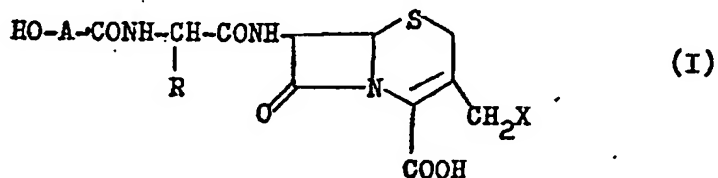
CEZ (Cefazolin)



609812/1017

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel I



in der A einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten monocyclischen oder polycyclischen heteroaromatischen Rest mit mindestens einem Stickstoffatom als Heteroatom bedeutet, R eine durch mindestens eine Hydroxyl-, Amino-, Hydroxymethyl- oder Ureidogruppe substituierte Phenylgruppe und X eine Acetoxygruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -S-Het darstellt, wobei Het einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten fünf- oder sechsgliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthält, und ihre Salze.

2. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der A einen Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Naphthyridin-, Chinoxalin-, Pyrazolopyridin-, Pyridopyrazin-, Thiazolopyrimidin-, Pyridopyrimidin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Triazin- oder Pyrazinrest bedeutet, der gegebenenfalls durch mindestens einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyrest, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylrest, C<sub>2-5</sub>-Alkoxycarbonylrest, C<sub>1-4</sub>-Alkylmercaptorest, eine Sulfhydryl- oder Hydroxylgruppe, eine C<sub>2-6</sub>-Alkoxymethylgruppe, ein Halogenatom, eine Cyan-



2539664

oder Nitrogruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Pyridylsulfonyl-, Sulfamoyl-, Carbamoyl-, Phenoxy-carbonyl-amino-, Acetyl-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-, Di- $C_{1-4}$ -alkyl-amino-, Halogen- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{2-6}$ -Alkenyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe substituiert ist.

3. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R zusätzlich durch eine oder zwei Nitro-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-,  $C_{2-6}$ -Alkanoyl-amino-, Amino-, Hydroxyl-,  $C_{2-6}$ -Alkanoyloxy-,  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppen, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Trifluormethyl-, Hydroxymethyl- oder Sulfamylgruppen substituiert ist.

4. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der Het eine 1-Methyltetrazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-5-yl-, 1,2,4-Triazol-3-yl-, Tetrazol-5-yl-, 2-Methyltetrazol-5-yl-, 2-Mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Hydroxymethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-, 3-Hydroxypyridazin-6-yl-, 2-Hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-, 2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl- oder 2-Aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-gruppe bedeutet.

5. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1, der allgemeinen Formel I, in der R eine durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet.

6. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R eine durch mindestens eine Hydroxymethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet.

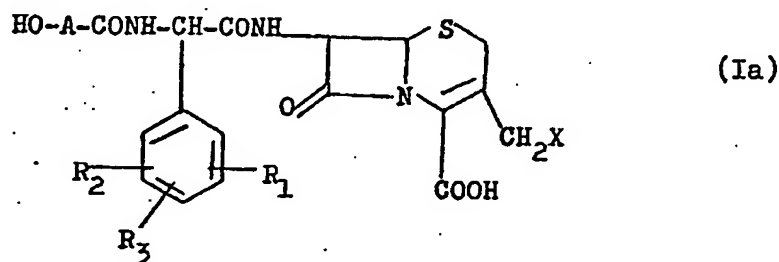
609812/1017

2539664

7. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R eine durch mindestens eine Aminogruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet.

8. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R eine durch mindestens eine Üreidogruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet.

9. Cephalosporin-derivate nach Anspruch 1 und 2 der allgemeinen Formel Ia.

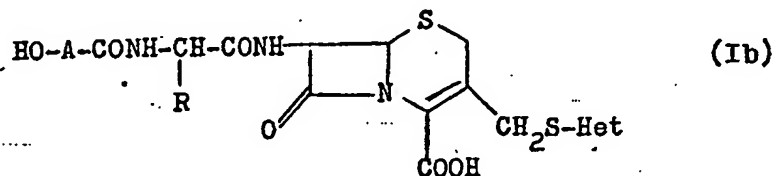


in der A die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat,  $R_1$  eine Amino-, Hydroxyl-, Hydroxymethyl- oder Üreidogruppe darstellt,  $R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Nitro-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-,  $C_{2-6}$ -Alkanoylamino-, Amino-, Hydroxyl-,  $C_{2-6}$ -Alkanoyloxy-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxymethyl- oder Sulfamoylgruppen bedeuten und X eine Acetoxy-, 1-Methyltetrazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-5-yl-, 1,2,4-Triazol-3-yl-, Tetrazol-5-yl-, 2-Methyltetrazol-5-yl-, 2-Mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Hydroxymethyl-1,3,4-oxazol-5-yl-, 3-Hydroxypyridazin-6-yl-, 2-Hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-, 2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylgruppe darstellt und ihre Salze.

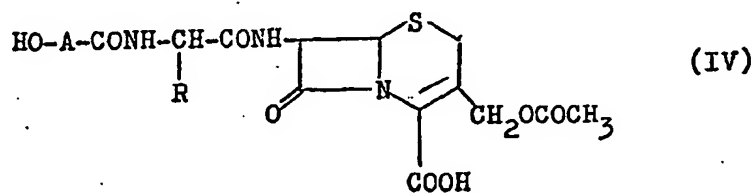
609812/1017

2539664

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel Ib



in der A, <sup>R/</sup> und Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein N-Acylamino-α-arylacetamidocephalosporin der allgemeinen Formel IV



in der A und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Mercaptan der allgemeinen Formel V



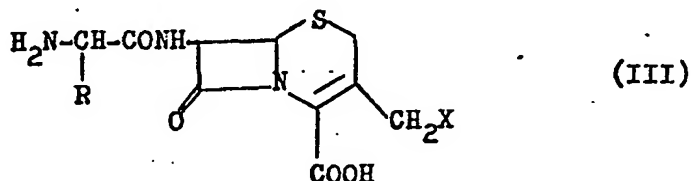
in der Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Base in ein Salz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II

HO-A-COOH

2539664  
(II)

in der A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder deren reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder deren Salz oder Derivat umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Base in ein Salz überführt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines polaren und/oder unpolaren Lösungsmittels durchführt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktionsfähiges Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel II ein Säurehalogenid, ein Säureanhydrid, ein Säureazolid, einen reaktionsfähigen Ester oder ein Säureazid einsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel III eine Verbindung mit einer leicht abspaltbaren Carboxylschutzgruppe einsetzt:

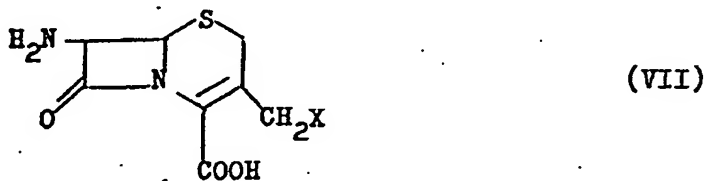
2539664

15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen unterhalb etwa 50°C durchführt.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der A und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder deren reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder deren Derivat umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Base in ein Salz überführt.

17. Arzneimittel, bestehend aus einer Verbindung gemäß Anspruch 1 und üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**